

AUS DER ABTEILUNG
FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. HANS-STEFAN HOFMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERGLEICH DER MASAOKA-KOGA KLASSIFIKATION MIT DER NEUEN TNM
KLASSIFIKATION BEI CHIRURGISCH BEHANDELTEN THYMOMEN UND
THYMUSKARZINOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maria-Magdalena Eicher

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schulz

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Der Thymus	5
1.1.1 Embryologie, makroskopische und mikroskopische Anatomie	5
1.1.2 Physiologie	6
1.1.3 Pathologische Veränderungen	7
1.2 Tumore des Thymus	8
1.2.1 Epidemiologie und Allgemeines	8
1.2.2 Histologische Klassifikation	8
1.2.3 Klinisches Staging	13
1.2.4 Paraneoplasien	14
1.2.5 Diagnostik.....	14
1.2.6 Therapie	15
1.3 Masaoka-Koga Klassifikation	18
1.3.1 Koga Modifikation	19
1.3.2 Stadium I	20
1.3.3 Stadium II	20
1.3.4 Stadium III	21
1.3.5 Stadium IV.....	22
1.3.6 Weitere vorgeschlagene Änderungen	23
1.4 TNM Klassifikation	25
1.4.1 Das IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumor Staging Project.....	25
1.4.2 Allgemeine Anforderungen an eine Klassifikation für maligne Erkrankungen des Thymus	27
1.4.3 T-Status	28
1.4.4 N- und M-Komponente	32
1.4.5 Schwächen, Verbesserungsvorschläge	37
2 Fragestellung.....	38
3 Patienten und Methoden	39
3.1 Studiendesign	39
3.2 Datenerfassung und Einschlusskriterien.....	39
3.3 Datenverarbeitung und statistische Methoden.....	40
4 Ergebnisse der Datenauswertung	42

4.1 Demografische Patientendaten.....	42
4.2 Verteilung der histologischen und klinischen Stadien.....	43
4.3 Operative Verfahren und Komplikationen.....	50
4.4 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen.....	53
4.4.1 Überlebensanalysen.....	53
4.4.2 Rezidivfreies Überleben	58
4.5 Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa	64
4.6 Rezidive während des Beobachtungszeitraums	66
5. Diskussion	68
5.1 Vergleich unserer Daten mit anderen Studien	68
5.2 Zusammenhang zwischen Masaoka-Koga und UICC Stadien sowie histologischem Subtyp	69
5.3 Interpretation der Überlebens- und Rezidivstatistik	70
5.4 Vor- und Nachteile der UICC Klassifikation	73
5.5 Limitationen und Stärken unserer Studie	76
5.6 Ausblick.....	76
6 Zusammenfassung	78
7 Anhang	80
7.1 Abbildungsverzeichnis	80
7.2 Tabellenverzeichnis	81
8 Literaturverzeichnis	84
9 Publikation	91
10 Danksagung	92
11 Curriculum vitae.....	93
12 Selbständigkeitserklärung	94

1 Einleitung

1.1 Der Thymus

Der Thymus ist ein Organ der Immunabwehr, das der Differenzierung und Reifung von T-Lymphozyten dient und sich im oberen Mediastinum befindet. Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung des Immunsystems spielt er eine wichtige Rolle und bildet sich im Erwachsenenalter zum retrosternalen Fettkörper zurück. Trotzdem bleiben seine Zellen aktiv und behalten ein gewisses Entartungsrisiko [1].

1.1.1 Embryologie, makroskopische und mikroskopische Anatomie

Der Thymus entwickelt sich embryologisch aus den Schlundtaschen, wandert dann vom Hals nach kaudal ins Mediastinum und kommt auf der Herzbasis zu liegen [2]. Anatomische Varianten der Lage des Thymus sind relativ häufig, und nur in wenigen Fällen ist sämtliches Thymusgewebe ausschließlich innerhalb der Thymuskapsel zu finden. Verbleibt Thymusgewebe im Halsbereich oder an untypischer Stelle im Mediastinum, wird es als ektopischer Thymus bezeichnet und besitzt für gewöhnlich weder eine Funktion noch beeinträchtigt es das Wohlbefinden [3]. Probleme können entstehen, indem andere Organe in der Zervikalregion verdrängt werden, oder das Gewebe in der Bildgebung als Neoplasie fehlinterpretiert wird [4].

Der reife Thymus liegt im vorderen Mediastinum hinter dem Sternum und wird nach posterior von der Vena cava superior, den Venae brachiocephalicae und der Aorta begrenzt. Zudem liegt er direkt cranio-ventral auf dem Perikard und zwischen den Pleurae parietales im mediastinalen Fettgewebe. Unmittelbar lateral des Thymus ziehen die beiden Nervi phrenici und vagi nach kaudal [1,5]. Die unmittelbare anatomische Nähe zu diesen wichtigen Strukturen macht eine aussagekräftige Bildgebung und sorgfältige Präparation bei operativen Eingriffen unerlässlich, um einer Gefäß- oder Nervenverletzung vorzubeugen.

Der Thymus besteht aus zwei asymmetrischen Lappen und wird komplett von einer fibrösen Kapsel umgeben, die Trabeculae ins Innere des Thymus aussendet. Grob ist das Organ in Rinden- und Markbereich (Cortex und Medulla) aufgeteilt, die verschiedene Aufgaben im Reifungsprozess der T-Lymphozyten übernehmen [6].

Im Rindenbereich herrschen dichte Ansammlungen von Lymphozyten vor und das Stroma wird von ektodermalen retikulären Epithelzellen gebildet. Im Mark liegen die

Lymphozyten lockerer und es herrschen ausgereifte T-Zellen, dendritische Zellen, Makrophagen und entodermale Epithelzellen vor. Die Epithelzellen lagern sich hier zu den für den Thymus typischen Hassall'schen Körperchen zusammen [7].

Ab der Pubertät wird das Parenchym fortschreitend durch Fett- und Bindegewebe ersetzt, sodass man in höherem Alter vom retrosternalen Fettkörper spricht [1,8]. Diese sogenannte Altersinvolution hat funktionelle Konsequenzen für das gesamte Immunsystem. Die Auswanderung von T-Lymphozyten in die Blutbahn nimmt ab, während gleichzeitig die Immungedächtniszellen, die bereits in der Peripherie vorhanden sind, proliferieren. Durch diese Entwicklung bleibt zwar die Anzahl der Immunzellen konstant, allerdings verschmälert sich das Spektrum an TCR-Variationen (T-Zell-Rezeptor) und die Fähigkeit des adaptiven Immunsystems, auf neue Antigene zu reagieren, wird deutlich beeinträchtigt. Diese sogenannte Immunoseneszenz trägt zu Immundefiziten älterer Menschen bei und führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität [8,9,10].

1.1.2 Physiologie

Der Thymus spielt eine entscheidende Rolle im mehrstufigen Entwicklungs-, Differenzierungs- und Selektionsprozess der Immunzellen.

Die Reifung der T-Lymphozyten beginnt mit der Einwanderung pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark in den Thymus (=doppelt negative T-Lymphozyten) [11]. Im Rindenbereich vermehren sich die Progenitorzellen, exprimieren einen CD4+ und einen CD8+ TCR und werden von diesem Zeitpunkt an doppelt positive T-Lymphozyten genannt [12]. Lymphozyten, die nicht mithilfe des TCR Antigenbestandteile erkennen, die an MHCs (Major histocompatibility complex) gebunden sind, werden durch positive Selektion eliminiert. Die überlebenden Lymphozyten wandern ins Mark und differenzieren sich entweder zu CD4+ oder zu CD8+ T-Lymphozyten (=single-positive Cells) [12]. Weist ein T-Lymphozyt eine zu hohe Affinität zu körpereigenen MHC-Komplexen auf, wird er durch negative Selektion in die Apoptose geführt, um eine autoreaktive Reaktion zu verhindern. Lediglich wenn der entsprechende TCR MHCs erkennt, aber nur schwach auf körpereigene Peptide reagiert, wird die Reifung fortgesetzt [13]. Diese negative Selektion wird von thymischen Epithelzellen vorgenommen [13]. Hat ein T-Lymphozyt beide Selektionsschritte erfolgreich durchlaufen, besitzt er einen individuellen TCR und tritt in die periphere Blutbahn ein [1].

1.1.3 Pathologische Veränderungen

Die Erkrankungen des Thymus sind vielfältig und können grundsätzlich in angeborene und im Lauf des Lebens erworbene unterschieden werden. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung häufiger Erkrankungen des Thymus gegeben. Diese Aufzählung ist keinesfalls lückenlos, sondern soll einen Überblick über das Spektrum der Erkrankungen vermitteln.

Thymusaplasie: Eine Thymusaplasie entsteht durch embryonale Missbildungen und resultiert in schweren und rezidivierenden Infektionen in der Kindheit, die erst mit steigendem Alter an Häufigkeit und Intensität abnehmen. Beim DiGeorge Syndrom (Chromosome 22q11.2 deletion syndrome) können neben Herz-, Gaumen- und Thymusfehlbildungen auch Immundefekte und in seltenen Fällen (0,5%) eine Thymusaplasie mit absolutem Mangel an T-Lymphozyten auftreten [1,14].

Thymushyperplasie: Die Thymushyperplasie wird sowohl mit Hyperthyreoidismus (Grave's disease) als auch mit ektopischer ACTH Produktion, Sarkoidose und Beckwith-Wiedemann-Syndrom in Verbindung gebracht [1]. Die wichtigste Assoziation besteht zur Prävalenz der Myasthenia Gravis (MG). Ca. 65% aller Patienten mit MG weisen eine Thymushyperplasie auf. Die Thymushyperplasie kann angrenzende Strukturen komprimieren und so symptomatisch werden. Die Diagnosesicherung und der Ausschluss einer malignen Raumforderung erfolgt durch Biopsie. Bei Bestätigung einer Hyperplasie wird ohne Vorliegen von Einschränkungen abwartend reagiert, da eine operative Therapie nur bei Größenprogredienz indiziert ist [1].

Ektopischer Thymus: Ein ektopischer Thymus entsteht bei unvollständigem Deszensus, Sequestration oder fehlender Rückbildung der zervikalen Anlage [4]. Symptome treten in ca. 6% der Fälle durch Kompression wichtiger Strukturen im Halsbereich auf [4]. Wichtig ist der Ausschluss von Zysten, Lymphadenopathien oder Tumoren durch ein Computer- oder Magnetresonanztomogramm (CT, MRT) [4].

Thymuszysten: Thymuszysten treten gehäuft im Zusammenhang mit Lymphomen, Sjögren Syndrom, Lupus erythematodes, MG und Thymomen auf [15]. Meist sind sie asymptomatisch und werden zufällig entdeckt. Der Großteil der Thymuszysten ist benigne und bedarf, abgesehen von den Fällen mit Kompressionssymptomatik wie Brustschmerz, Dyspnoe oder Dysphagie, keiner Therapie [1]. Wichtig ist immer der verlässliche Ausschluss von malignen Neoplasien [1].

1.2 Tumore des Thymus

1.2.1 Epidemiologie und Allgemeines

Obwohl maligne Erkrankungen des Thymus selten auftreten, stellen sie die häufigsten (50%) mediastinalen Raumforderungen dar [16,18,19]. Die zweithäufigsten mediastinalen Tumore sind Lymphome (25%), während andere Entitäten äußerst selten auftreten [18]. Obwohl vor allem Thymome oft einen schmerzlosen Verlauf nehmen, langsam wachsen und lange unentdeckt bleiben, dürfen sie nicht als benigne Erkrankung eingestuft werden, da sie durch ein invasives und infiltratives Wachstum charakterisiert sein können und jederzeit Rezidive oder Absiedlungen (meist pleural, seltener lympho- oder hämatogen) bilden können [16,18,19,20].

Die malignen Raumforderungen des Thymus beinhalten die Thymome und Thymuskarzinome, die nach der histologischen Klassifikation der WHO eingeteilt werden, sowie die Karzinoide und neuroendokrinen Tumoren des Thymus. Der Hauptanteil der Raumforderungen wird von Thymomen gebildet, während Thymuskarzinome in 10% der Fälle und neuroendokrine oder andere Tumoren des Thymus äußerst selten vorkommen [21]. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit bezieht sich der Begriff „Thymome“ auf alle Tumoren, die in der WHO-Klassifikation enthalten sind (Thymome und Thymuskarzinome), falls keine andere Kennzeichnung vorgenommen wird, während auf andere Entitäten aufgrund ihrer Rarität nicht weiter eingegangen wird.

1.2.2 Histologische Klassifikation

Experten stellten im Auftrag der WHO 1999 eine histologische Klassifikation für epitheliale Tumore des Thymus vor, die 2004 und 2014 überarbeitet wurde und mittlerweile offiziell von der ITMIG (International Thymic Malignancies Group) anerkannt ist [16,17,22,28]. Obwohl die histologische Klassifikation der WHO in mehreren Studien als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt wurde, hat sie nur selten Auswirkung auf die primäre Therapieentscheidung, da die genaue Beurteilung des Tumors meist erst im Rahmen der Resektion erfolgt [19,23]. Es gab bereits früher Vorschläge für eine histologische Einteilung der Thymome und

Thymuskarzinome, die aber gegenüber der WHO-Klassifikation entscheidende Nachteile aufweisen [24,25,26,27].

Die Klassifikation der WHO orientiert sich an organspezifischen Merkmalen des gesunden Thymus und unterscheidet die Neoplasien des Thymus nach Wachstumsmuster und zellulärem Aufbau. Sie wurde als eine der ersten histologischen Klassifikationen durch multivariate Analysen als valide bestätigt. Die Analysen wiesen einen positiven Zusammenhang der WHO-Klassifikation zum Masaoka-Koga Stadium, dem Outcome der Patienten sowie der Prognose und dem Rezidivverhalten der Tumoren nach [16]. Die meisten epithelialen Tumore des Thymus lassen sich den sechs Untergruppen der WHO (Typ A, AB, B1, B2, B3, C) zuordnen. Zu den seltenen Tumorentitäten, die nicht in der WHO-Klassifikation enthalten sind, zählen das mikronoduläre, metaplastische, mikroskopische, und sklerosierende Thymom, sowie das Lipofibroadenom. Die häufig vorkommenden Subtypen unterteilt man in neoplastische spindelzellartige epitheliale (A, AB) und in neoplastische epitheloidartige (B1 – 3) Thymome. Je nachdem, ob und in welchem Ausmaß neoplastische Epithelzellen oder unreife T-Lymphozyten nachgewiesen werden, kann man die einzelnen Gruppen noch weiter unterteilen [24].

Der Typ A wurde von der WHO in eine typische und eine selten auftretende „atypische“ Form unterteilt (Abbildung 1). Als Hauptkriterien für die Zuordnung zum histologischen Subtyp A wurden spindelartige oder ovale Tumorzellen ohne zelluläre Atypien, sowie das Fehlen unreifer Thymozyten festgelegt. Der atypische Typ A wird durch erhöhte mitotische Aktivität sowie koagulative Tumornekrosen definiert [17]. Typ A Thymome sind vergleichsweise selten (4 – 19% aller Thymome) und werden häufig im Masaoka-Koga Stadium I sowie im höheren Alter diagnostiziert (mit durchschnittlich 61 Jahren, während das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose aller Thymompatienten 50 Jahre beträgt). Obwohl sie in etwa einem Viertel der Fälle mit MG assoziiert sind, liegt das Gesamtüberleben relativ hoch bei über 80% nach 10 Jahren [16].

Typ AB Thymome ähneln in Verhalten, Prognose und zellulärer Zusammensetzung den Typ A Thymomen (Abbildung 2), weisen aber vereinzelte Ansammlungen unreifer T-Lymphozyten (Thymozyten) auf [16]. Sie haben sowohl kortikale, als auch medulläre Marker, während bei Typ A Thymomen in der Regel keine kortikalen Marker nachgewiesen werden [17].

Die Typ B Thymome bestehen hauptsächlich aus unreifen T-Lymphozyten sowie runden, epithelartigen Zellen und werden nach ansteigendem Anteil dieser Epithelzellen und Atypien in drei Untergruppen (B1, B2, B3) aufgeteilt (Abbildung 3). Typ B Thymome sind überdurchschnittlich häufig mit MG assoziiert [16,17].

Der histologische Aufbau der Typ B1 Thymome ähnelt der physiologischen Thymusrinde: Unreife T-Lymphozyten herrschen vor und dazwischen liegen vereinzelte neoplastische Epithelzellen sowie Markinseln [16,17]. In 50% der B1 Thymome können, im Gegensatz zum Typ AB, Hassall-Körperchen nachgewiesen werden, wodurch die Unterscheidung ermöglicht wird [17].

Bei Typ B2 Thymomen ist der Anteil an neoplastischen Epithelzellen höher, obwohl mengenmäßig die Lymphozytenpopulation dominiert und es bilden sich Nester aus epithelialen Zellen [17]. Die neoplastischen Zellen erscheinen groß, polygonal und bilden Palisadenformationen um die Perivaskuläräume sowie entlang der Septen. Obwohl Typ B2 Thymome ein invasives Wachstum kennzeichnet, ist die Resektabilität in der Mehrzahl der Fälle trotzdem gegeben [16].

Ein Typ B3 Thymom besteht flächendeckend aus mittelgroßen, polygonalen neoplastischen Zellen mit mäßigen Atypien. Der Anteil an Lymphozyten ist gering, die Tumorzellen lagern sich in Lappen zusammen und werden durch fibröse und hyaline Septen abgetrennt [19]. Die erhöhte maligne Aggressivität dieser histologischen Gruppe wird durch kleinere Nuklei mit weniger prominentem Nukleolus, häufiges Fehlen einer Kapsel sowie invasives Wachstum in angrenzende Organe deutlich [16,17].

Der WHO Typ C entspricht dem schlecht differenzierten Thymuskarzinom und unterscheidet sich von den übrigen Thymomen sowohl im histologischen Erscheinungsbild als auch im klinischen Verhalten. Die Revisionen der WHO-Klassifikation von 2004 und 2014 grenzen die Thymuskarzinome klar vom Typ B3 Thymom ab, ordnen diesem Subtyp aber gleichzeitig die Thymuskarzinoide, sowie die neuroendokrinen Thymome zu [17,28]. Die Thymuskarzinome können noch weiter in squamöse, mucoepidermoide, basaloide, lymphoepitheliomartige, sarcomatoide, klarzellige, Adeno- und weitere anaplastische Karzinome unterschieden werden [28]. Thymuskarzinome weisen histologisch viele Anaplasien, Zellatypien sowie einen hohen Grad an proliferativer Aktivität auf. Typische histologische Kennzeichen eines physiologischen Thymus sind nur noch selten zu

erkennen. In der radiologischen Bildgebung gehen Thymuskarzinome meist mit Nekrosen, zystischen Bereichen oder Kalzifikationen einher [17,29].

Grundsätzlich wurde in Studien von Typ A bis C eine zunehmende Verschlechterung der Prognose (schlechteres Überleben, höhere Rezidivrate) sowie eine Zunahme der Malignität nachgewiesen [16]. Eine Metaanalyse belegt allerdings, dass zwischen den Typen A, AB und B1 kein Unterschied im Überleben besteht obwohl bedacht werden muss, dass in vielen Studien eine hohe inter- und intra-Beobachter Abweichung vorliegt [16,17]. Dies ist den Tatsachen geschuldet, dass die Kriterien zur histologischen Einteilung sehr komplex sind, große Überlappungen zwischen den verschiedenen Typen möglich sind und die Tumore oft eine heterogene Zellstruktur oder Mischtypen aufweisen. Vor allem die verschiedenen B-Typen lassen sich nur schwer eindeutig voneinander unterscheiden [16,17].

Suster et al. schlugen, im Gegensatz zu diesem hoch-differenzierten System, eine vereinfachte Klassifikation vor [30]. Diese teilt die malignen Raumforderungen des Thymus in gut, moderat und schlecht differenzierte Tumoren ein, entsprechend ihrer Zellatypien und histologischen Architektur. Die gut differenzierten entsprechen den Thymomen, während die schlecht differenzierten den Thymuskarzinomen gleichzusetzen sind. Die moderat differenzierten Tumoren werden als atypische Thymome bezeichnet. Dieser Vorschlag basiert auf der beobachteten Tumorprogression und -transformation, bei denen Rezidive oftmals einem höhergradig malignen histologischen Typ entsprechen. Somit ist eine Kontinuität und Dynamik der Tumorprogression vorhanden, die nicht durch starre Zuteilungen zu Gruppen ausgedrückt werden kann. Die Autoren sind sich sicher, dass ihr System die histologische Einteilung vereinfachen und das Outcome der Patienten besser vorhersagen könnte [30].

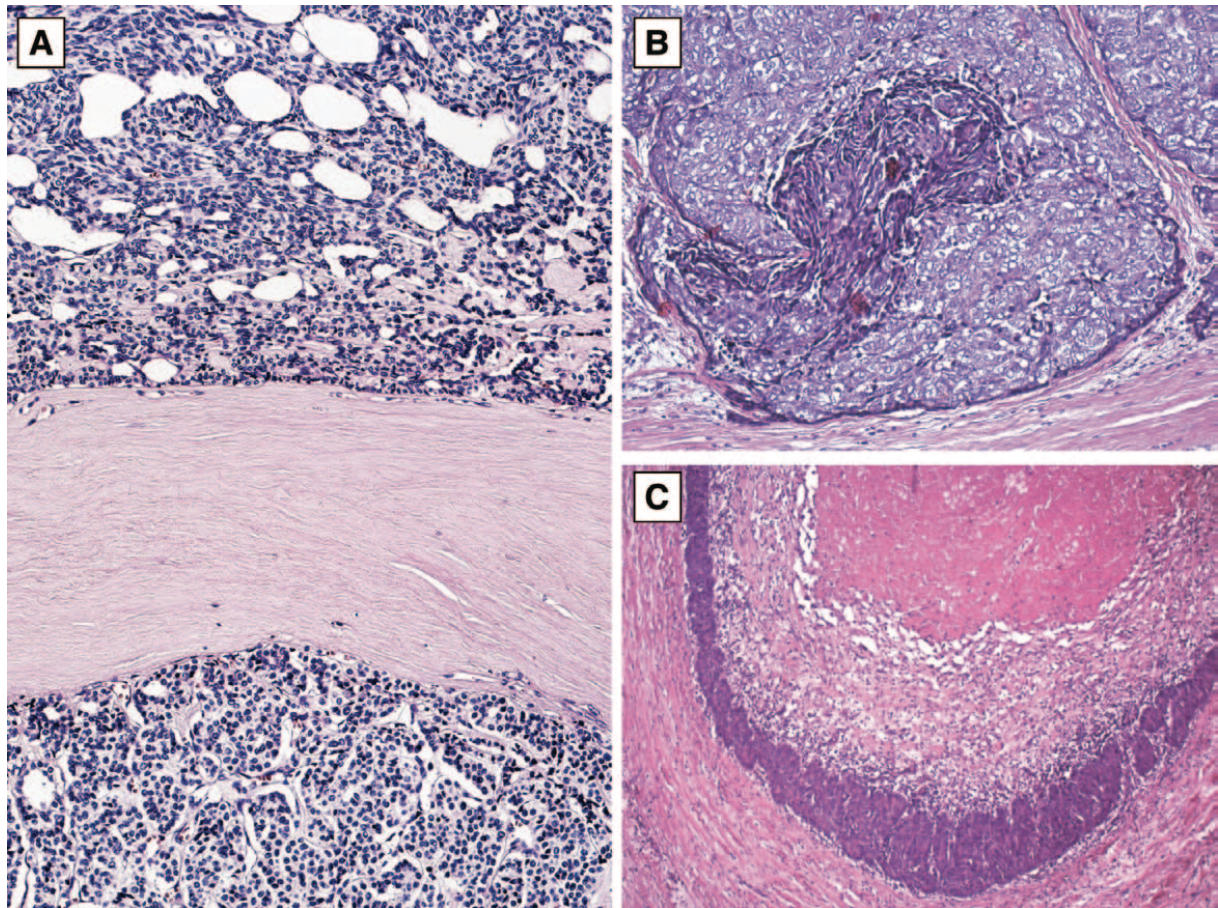


Abbildung 1: A: konventionelles Typ A Thymom, B und C: atypisches Typ A Thymom mit Nekrosen [31]

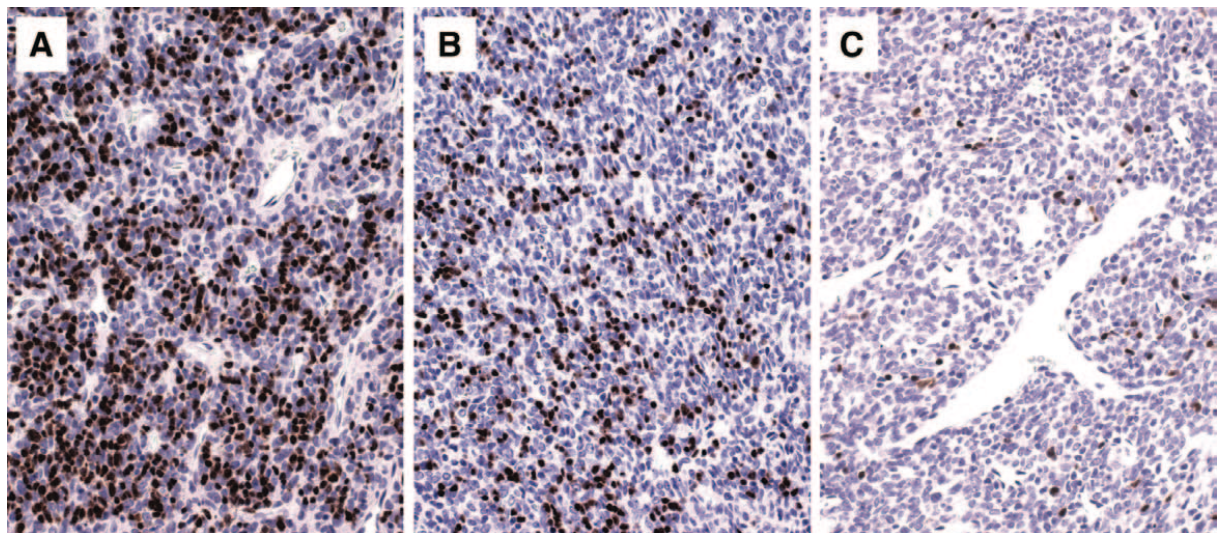


Abbildung 2: A: Typ AB Thymom, B: Mischform zwischen Typ A und Typ AB, C: Typ AB Thymom [31]

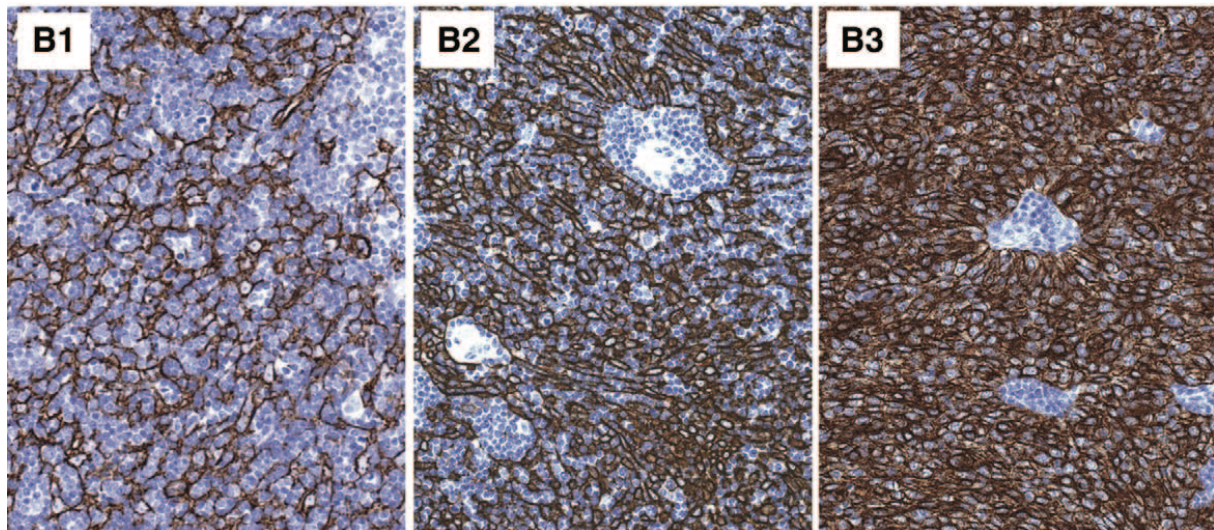


Abbildung 3: Typ B1, B2 und B3 Thymom [31]

1.2.3 Klinisches Staging

Mehrere Autoren schlugen verschiedene Modelle zum klinischen Staging von malignen Erkrankungen des Thymus vor, aber nur die Klassifikation nach Masaoka von 1981 setzte sich bisher international durch. Zur Zeit der Entwicklung der Masaoka Klassifikation existierten weitere Klassifikationssysteme, die allerdings schwere Mängel aufwiesen [33,34]. Kritikpunkte waren unter anderem die unklaren Beschreibungen der Lokalisation von intrathorakalen Metastasen sowie des Ausmaßes der Infiltration, sodass sich Masaoka et al. für eine neue Klassifikation entschieden, die auf eindeutigen chirurgischen und pathologischen Kriterien basiert und das Ausmaß der makro- und mikroskopischen Infiltration der Raumforderung in benachbarte mediastinale Strukturen beschreibt [32]. Die Tumore werden in vier Stadien unterteilt, die von I (komplette Umkapselung des Tumors und Beschränkung auf den Thymus) bis IV (pleurale, lympho- oder hämatogene Metastasierung) reichen. Der Nutzen dieser Einteilung wurde in mehreren Studien eindrücklich dargestellt, da nachgewiesen werden konnte, dass das Masaoka Stadium in direktem Zusammenhang mit der Rezidivhäufigkeit und dem Resektionsstatus steht [19]. Das Masaoka Stadium ist einer der wenigen unabhängigen prognostischen Faktoren für maligne Erkrankungen des Thymus [18].

1994 wurde die Masaoka Klassifikation von Koga et al. überarbeitet, und die neuen Definitionen wurden flächendeckend akzeptiert [35]. Mittlerweile findet die sogenannte Masaoka-Koga Klassifikation breite Verwendung im klinischen Staging von Thymomen.

1.2.4 Paraneoplasien

Maligne Erkrankungen des Thymus werden am häufigsten mit MG in Zusammenhang gebracht, da bis zu 40% aller Patienten mit Thymom eine MG entwickeln [36]. Die Patienten entwickeln Antikörper, die sich im Großteil der Fälle gegen den Acetylcholin-Rezeptor der Muskeln richten. Dies resultiert in einer übermäßig schnellen Schwächung bestimmter Muskelgruppen. MG äußert sich oft durch eine asymmetrische Ptosis oder Doppelbilder, wenn die Augenmuskeln betroffen sind. Außerdem können Dysarthrie, Dysphagie oder eine Schwäche der Nackenmuskulatur auftreten [36]. Die myasthene Krise bezeichnet eine Schwächung der Atemmuskulatur durch Autoantikörper und kann lebensbedrohliche Folgen haben [36].

Andere Paraneoplasien, die mit malignen Erkrankungen des Thymus assoziiert werden, haben eine weitaus geringere Inzidenz. Das Lambert Eaton Myasthenic Syndrome stellt ein häufiges paraneoplastisches Syndrom bei kleinzelligem Bronchialkarzinom dar, wurde aber auch bei Thymompatienten beschrieben [36].

Desweiteren können acquired neuromyotonia (Isaac's Syndrome), Enzephalitis, Morvan's Syndrom, autoimmune Myositis, Stiff person's Syndrom und eine paraneoplastische Zerebellardegeneration auftreten [36].

1.2.5 Diagnostik

Viele Thymome werden zufällig im Rahmen einer Bildgebung des Thorax entdeckt, da nur etwa 66% der Thymome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose symptomatisch sind [18]. Sie werden erst auffällig durch Kompression anderer Organe aufgrund der großen Tumormasse im Thorax oder durch paraneoplastische Syndrome. 40% der symptomatischen Patienten klagen über lokale Beschwerden wie Thoraxschmerz, Husten, Dysphagie und Dyspnoe, während V. cava superior Syndrom und B-Symptomatik eher selten auftreten [2]. Weitere 40% erleiden systemische Beschwerden, von denen der Großteil auf eine paraneoplastische MG zurückzuführen ist [16,18]. Die Diagnose erfolgt meist klinisch anhand von Symptomen und Bildgebung und wird erst später im Rahmen der Resektion histologisch bestätigt [16]. In der Bildgebung gilt das Kontrastmittel-CT als Goldstandard der Diagnostik, bei der sich ein Thymom meist als runde Raumforderung im vorderen Mediastinum, anterior des Herzens und der herznahen Gefäße, direkt kaudal der V. brachiocephalica sinistra und angrenzend ans Sternum darstellt. Thymome können allerdings auch eine deutlich weitere Ausdehnung

erreichen [16]. Das CT dient nicht nur zur Diagnosestellung, sondern wird auch zur präoperativen Evaluation der Resektabilität, der Beteiligung benachbarter Strukturen sowie zum Staging verwendet [18].

Unscharfe Begrenzung, Kalzifikationen und hypodense Areale im CT, Ummauerung, Gefäßinfiltrationen sowie Perikard- oder Pleuraergüsse sprechen für eine invasive Raumforderung, das heißt für ein Thymuskarzinom, während Schichten von Fettgewebe zwischen Tumor und angrenzenden Strukturen, glatte oder lobulierte Konturen sowie einheitliche Kontrastmittelanreicherung Zeichen eines nicht-invasiven Tumors sind [16,18]. Andere bildgebende Verfahren haben zwar Nutzen für einzelne Aspekte der Diagnose, sind jedoch nicht im Standarduntersuchungsprogramm enthalten. So bietet zum Beispiel ein MRT nur Vorteile bei der Beurteilung von Gefäßinfiltrationen und die Positronenemissionstomographie (PET) wurde bisher nur in kleinen Studien untersucht [16]. Diese zeigen, dass sich die PET zur Unterscheidung zwischen Thymushyperplasie und Neoplasie eignet, aber noch kein Erfolg bei der Unterscheidung zwischen invasiven und nicht-invasiven Raumforderungen erzielt werden konnte [16]. Endgültige Sicherheit über die histologische Zusammensetzung kann nur eine pathologische Untersuchung der Raumforderung geben. Auch bei großen Tumoren mit Verdacht auf Infiltration sollte bereits vor der endgültigen Therapieentscheidung eine histologische Abklärung in Bezug auf ein Thymuskarzinom oder ein Lymphom erfolgen, wenn es um die Frage der Operabilität sowie der nicht-operativen oder neoadjuvanten Therapie geht [18,23]. Das histologische Material wird anhand von Feinnadelaspirations- oder offenen Biopsien gesichert, wobei die offene Variante bessere Ergebnisse erzielt (90% Erfolgsrate im Vergleich zu 62% bei der FNAB) [18]. Es gab früher Bedenken gegen diese Biopsien, aufgrund des möglichen Risikos der Streuung von Tumorzellen entlang des Stichkanals. Allerdings konnten diese Einwände in keiner Studie nachgewiesen, sondern sogar widerlegt werden und sind bis heute weitgehend verlassen. Eine eventuelle pleurale Streuung eines Thymoms liegt nicht in der Technik der Biopsieentnahme oder der Expertise des Operators begründet, sondern vielmehr in der Natur dieser Erkrankung [18,23].

1.2.6 Therapie

Die einzige kurative Therapie eines Thymoms besteht in der kompletten chirurgischen Resektion [16,18,19,23]. Mittlerweile sind die operativen Techniken so

weit fortgeschritten, dass die perioperative Mortalität in den meisten größeren Studien unter 2% bleibt [16]. Eine R0-Resektion führt, laut mehrerer Studien, zu einem signifikant erhöhten 10-Jahres-Überleben, weshalb sie in jedem Masaoka-Koga Stadium angestrebt werden sollte [16]. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen kompletten Resektion nimmt allerdings aufgrund der zunehmenden Infiltrationen und Streuungen mit steigendem Masaoka-Koga Stadium ab [16]. Geht der Tumor also über den Thymus oder seine Kapsel hinaus, wird eine en-bloc-Resektion aller befallenen Strukturen angestrebt. Überlebenswichtige Strukturen, wie die großen herznahen Gefäße, müssen in solchen Fällen mitreseziert und gegebenenfalls rekonstruiert werden. Auch ein einseitig befallener N. phrenicus sollte reseziert werden, solange eine hochgradig eingeschränkte Lungenfunktion, etwa durch eine MG, ausgeschlossen werden kann [18].

Als operativer Zugangsweg wird meist die mediane Sternotomie gewählt, obwohl auch eine laterale Thorakotomie oder eine VATS (video assisted thoracic surgery) /RATS (robotic assisted thoracic surgery) möglich ist. Die Sternotomie bietet den besten Überblick über das Operationsgebiet und eine VATS/RATS wird nur bei kleinen Tumoren oder bei Patienten mit MG zur Schonung der Muskelmasse angewendet [19,38]. In letzter Zeit werden immer häufiger minimalinvasive Techniken verwendet, sodass die ITMIG entsprechende Richtlinien veröffentlicht hat: Grundsätzlich muss eine komplette Resektion möglich sein, außerdem sollen weder Rippen gespreizt, noch das Sternum gespalten werden. Ein Übergang zur offenen Operation ist nötig falls eine komplette Resektion mit dem minimalinvasiven Verfahren nicht sicherzustellen ist. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn angrenzende Strukturen weitläufig betroffen sind, oder ein Auseinanderreißen des den Tumor umgebenden Gewebes droht [37]. Es wurde allerdings noch kein Vorteil minimal invasiver Verfahren gegenüber der Sternotomie in großen Studien nachgewiesen. Außerdem genesen die Patienten nach einem minimal invasiven Eingriff nur geringfügig schneller, als nach einer Sternotomie [18].

Im Masaoka-Koga Stadium I besteht durchschnittlich eine 10-Jahres-Überlebensrate von fast 80%, wobei immer eine Komplettresektion gelingt und nur wenige Rezidivfälle berichtet werden. Weitere Studien zeigen, dass adjuvante Strahlen- oder Chemotherapien im Stadium I keinen weiteren Vorteil nach Komplettresektion bringen [16]. Auch der Vorteil minimalinvasiver oder Roboter-unterstützter operativer

Techniken muss in Langzeitstudien bezüglich der Rezidivrate oder des Langzeit-Überlebens untersucht werden [16].

Auch lokal invasive Tumoren (Masaoka-Koga Stadium II und III) können meist komplett reseziert werden. Allerdings besteht bei diesen Läsionen, trotz einer R0-Resektion und ungeachtet einer adjuvanten Strahlen- oder Chemotherapie, ein erhöhtes Risiko für ein späteres Rezidiv oder eine Streuung der Tumorzellen. Bei 50% der Patienten tritt innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv auf, das sich meist pleural, perikardial, im Lungenparenchym oder selten extrathorakal befindet. Auch das 10-Jahres-Überleben nach Komplettresektion sinkt gegenüber Stadium I Tumoren auf 35 – 53%. Da bei einem Masaoka-Koga Stadium III auch angrenzende befallene Strukturen en bloc mitentfernt werden müssen, sinkt die Rate der Komplettresektionen auf ca. 50%. Allerdings variiert diese Prozentangabe zwischen verschiedenen Studien und hängt offenbar zusätzlich auch vom Operateur ab [16]. Bei einem Befall der Pleura mediastinalis, des Lungenparenchyms, des Perikards, der V. cava superior sowie der V. brachiocephalica sinistra ist die en bloc Resektion möglich. Dabei wird das resezierte Gefäß im Anschluss durch eine Prothese aus entweder Polytetrafluorethylen (PTFE) oder autologem Gefäß ersetzt, beziehungsweise nach Resektion nur der vorderen Wand, mit einem auto- oder heterologen Patch geflickt. Problematisch ist der Befall des N. phrenicus, der nur auf einer Seite zugunsten einer R0-Resektion geopfert werden darf. Im Hinblick auf die höhere Rezidivrate und die Gefahr einer unvollständigen Resektion werden in diesen Stadien auch häufig adjuvante Therapien angewendet, die allerdings bisher keinen, in großen Studien nachgewiesenen, Vorteil bieten [16]. Nur bei einem R2 Resektionsstatus wird die adjuvante Strahlentherapie in fortgeschrittenen Tumorstadien ausdrücklich empfohlen [38]. Im Stadium IVa wird durch die pleurale Dissemination der Tumorzellen eine komplette Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erschwert, weshalb eine Operation in diesen Fällen meist nicht mehr die alleinige Therapie der Wahl darstellt, sondern multimodale Therapiekonzepte indiziert sind [16,38]. Die Langzeitüberlebensraten für die Stadien IVa und IVb variieren zwischen 40 und 78%, während Masaoka in seiner ursprünglichen Studie das 10-Jahres-Überleben für diese fortgeschrittenen Stadien mit 0% angibt. Auch Rezidive sollten komplett reseziert werden, was in 62% der Fälle technisch möglich ist, da dies die 10-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 25% auf 72% steigert [16].

1.3 Masaoka-Koga Klassifikation

Dieses klinische Einteilungssystem für Thymome wurde erstmals im Jahr 1981 von Masaoka et al. vorgestellt und beruht auf den Daten von 96 Patienten (Tabelle 1) [32]. Das Masaoka-System verwendet eindeutige chirurgische und pathologische Kriterien zur Klassifikation der Tumore und ist heute durch offizielle Organe (ITMIG, IASLC) anerkannt. Es blieb mit Ausnahme einiger Änderungen, die von Koga et al. 1994 vorgeschlagen wurden und dann flächendeckend übernommen wurden, bestehen [35,39].

Die Tumore werden anhand ihrer Invasivität und Streuung in benachbarte Strukturen unterschieden. Stadium I beschreibt komplett eingekapselte Thymome, die ihre Kapsel mikroskopisch nachweisbar nicht infiltrieren. Als Stadium II werden ein Einbruch in das peri-thymische Fettgewebe oder die mediastinale Pleura sowie eine mikroskopisch nachgewiesene Beteiligung der Kapsel bezeichnet. Stadium III beschreibt eine makroskopische Infiltration benachbarter Organe, wie der Lunge, des Perikards oder der großen, herznahen Gefäße. Stadium IVa bezeichnet eine lokale perikardiale oder pleurale Streuung und IVb eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung in entfernte Organe [32].

Die Zuteilung verschiedener anatomischer Strukturen und Organe zu den einzelnen Stadien erfolgte anhand eines Schichtenmodells (Abbildung 4). Der Primärtumor ist von mehreren Lagen von Gewebe umgeben, die er mit zunehmendem Wachstum und zunehmender Aggressivität nacheinander infiltriert. Entweder breitet sich der Tumor in Richtung Lungengewebe oder in Richtung Herz aus. Als Stadium II wurde eine Infiltration der 2. Schicht definiert, während Stadium III eine Invasion einer beliebigen Struktur bezeichnet, die in der 3. Schicht oder noch weiter entfernt liegt [20].

Tabelle 1: Masaoka Klassifikation von 1981 [32]

Stadium	Definition
I	Makroskopisch komplett eingekapselt, keine mikroskopische Invasion der Kapsel
II	1. Makroskopische Invasion in das umgebende Fettgewebe oder die Pleura mediastinalis oder 2. Mikroskopische Invasion der Kapsel
III	Makroskopische Invasion von benachbarten Organen, z.B. Perikard, Lunge, große herznahe Gefäße oder Lunge
IV a	Pleurale oder perikardiale Dissemination
IV b	Lymphogene oder hämatogene Metastasen

Tabelle 2: Masaoka-Koga Klassifikation von 1994 [35]

Stadium	Definition
I	Makroskopisch und mikroskopisch komplett eingekapselter Tumor
II a	Mikroskopische transkapsuläre Invasion
II b	Makroskopische Invasion in das umgebende Thymus- oder Fettgewebe oder Anhaften, aber nicht Durchbrechen der Pleura mediastinalis oder des Perikards
III	Makroskopische Invasion in benachbarte Organe (z.B. Perikard, große herznahe Gefäße, Lunge)
IV a	Pleurale oder perikardiale Metastasen
IV b	Lymphogene oder hämatogene Metastasen

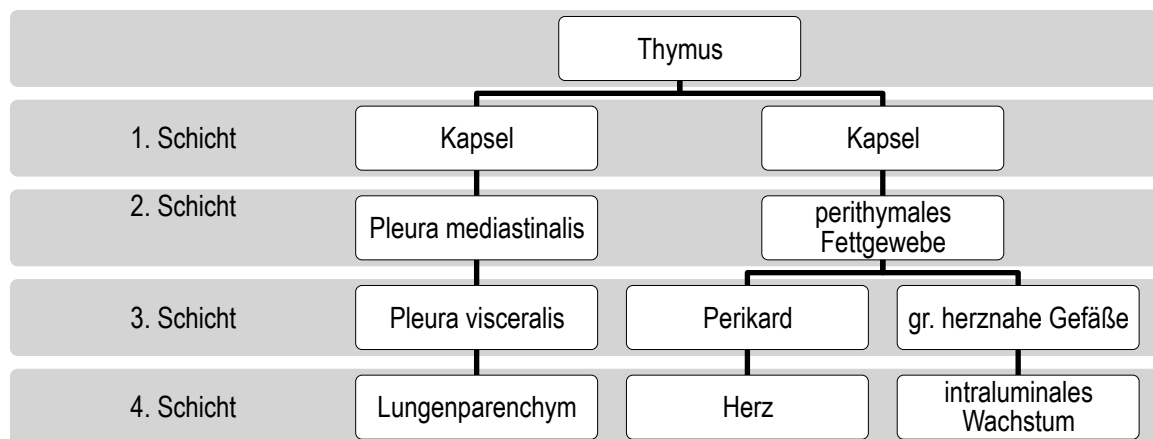


Abbildung 4: Schichtenmodell der Invasion nach Masaoka [20,32]

1.3.1 Koga Modifikation

Koga et al. schlugen 1994 Modifikationen der Masaoka Klassifikation vor. Während Masaoka das Stadium II als generelle kapsuläre Infiltration beschreibt, spezifiziert Koga diesen Zustand als transkapsuläre Invasion. Weiterhin bezeichnet Masaoka die Beteiligung des peri-thymischen Fettgewebes als Stadium IIa, während Koga eine solche Infiltration bereits als Stadium IIb definiert. Bezüglich der Pleura mediastinalis spricht Masaoka nur von einer Invasion, Koga unterscheidet zwischen Anhaftung und Durchbruch dieser Struktur (Tabelle 2) [35,39].

Nachdem diese Vorschläge von der ITMIG übernommen worden waren, bestanden trotzdem noch Unklarheiten in den Formulierungen der Definitionen, die von Detterbeck et al. 2011 adressiert und neu festgelegt wurden [39]. Dabei reichten die Kritikpunkte von speziellen einzelnen Begrifflichkeiten bis zu der Frage, ob das Masaoka-Koga-System überhaupt auf alle bösartigen Erkrankungen des Thymus angewendet werden kann. Aus diesen Komponenten (Masaoka-Klassifikation, Koga-

Modifikation, Detterbeck-Definitionen) besteht die aktuell anerkannte und weit verbreitete Klassifikation für maligne Erkrankungen des Thymus.

1.3.2 Stadium I

Ein Thymom im Masaoka-Koga Stadium I kann in seine Kapsel zwar infiltrieren, wird sie aber in keinem Fall komplett durchbrechen oder darüber hinausgehen (Abbildung 5). Es wird somit noch nicht als invasiv bezeichnet, darf aber nicht als benigne Erkrankung angesehen werden, da Entartung, Rezidive und Metastasen auch bei Thymomen im Stadium I auftreten können [23]. Falls die Kapsel nicht vollständig ausgebildet ist, sollte dieser Zustand zwar eindeutig dokumentiert werden, allerdings besteht kein Anlass, den Tumor als invasiv einzustufen, wenn eine Invasion ins mediastinale Fettgewebe nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann [39].

1.3.3 Stadium II

Alle Tumore mit transkapsulärer Invasion werden als Masaoka-Koga Stadium II klassifiziert. Das Stadium IIa bezeichnet eine Minimalinvasion über die Tumorkapsel hinaus von ≤ 3 mm, wobei es keinen Unterschied macht, ob der Tumor in den gesunden Thymus oder ins peri-thymische Fettgewebe infiltriert (Abbildung 5). Man darf allerdings eine solche Invasion nicht mit einer bloßen Kontaktierung ohne Infiltration aufgrund einer fehlenden Kapsel verwechseln. Deshalb wird von der ITMIG nur eine histologisch bestätigte Invasion in das umgebende Gewebe auch als solche anerkannt und in der Stadienzuteilung reflektiert [39].

Als Stadium IIb wird eine makroskopische oder großflächige Invasion in das umgebende Thymus- oder peri-thymische Fettgewebe definiert, die sich bis hin zur Pleura mediastinalis oder zum Perikard erstrecken kann, ohne aber diese Strukturen zu infiltrieren (Abbildung 6). Um diesen entscheidenden Unterschied zwischen der Ausdehnung und der tatsächlichen Infiltration darzustellen, sollten die Befunde immer mikroskopisch bestätigt und der Abstand des Tumors bis zum Perikard oder zur Pleura dokumentiert werden [39].

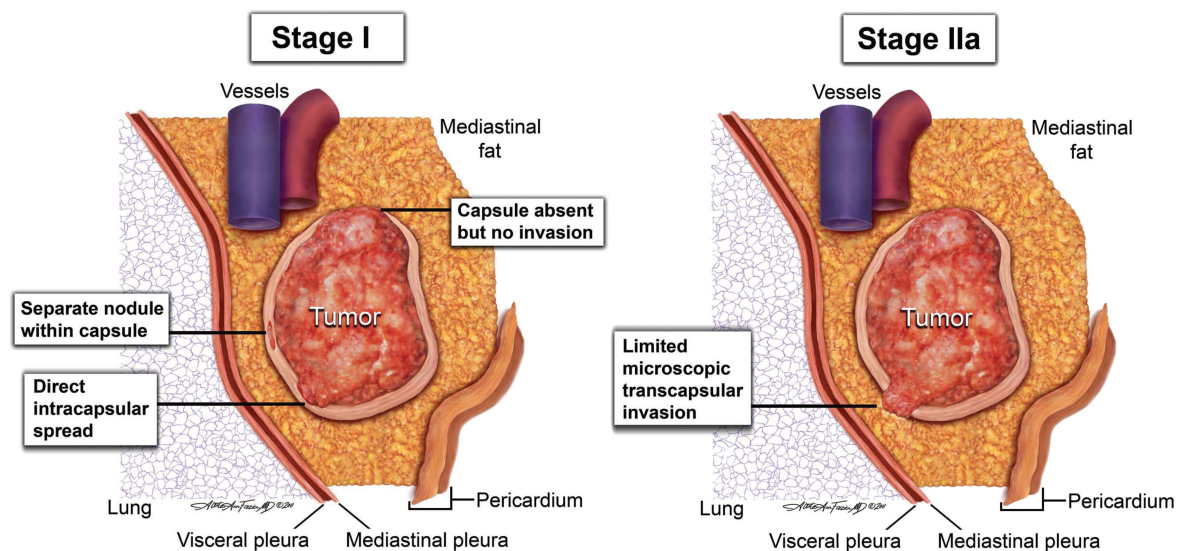


Abbildung 5: Masaoka-Koga Stadium I und IIa [39]

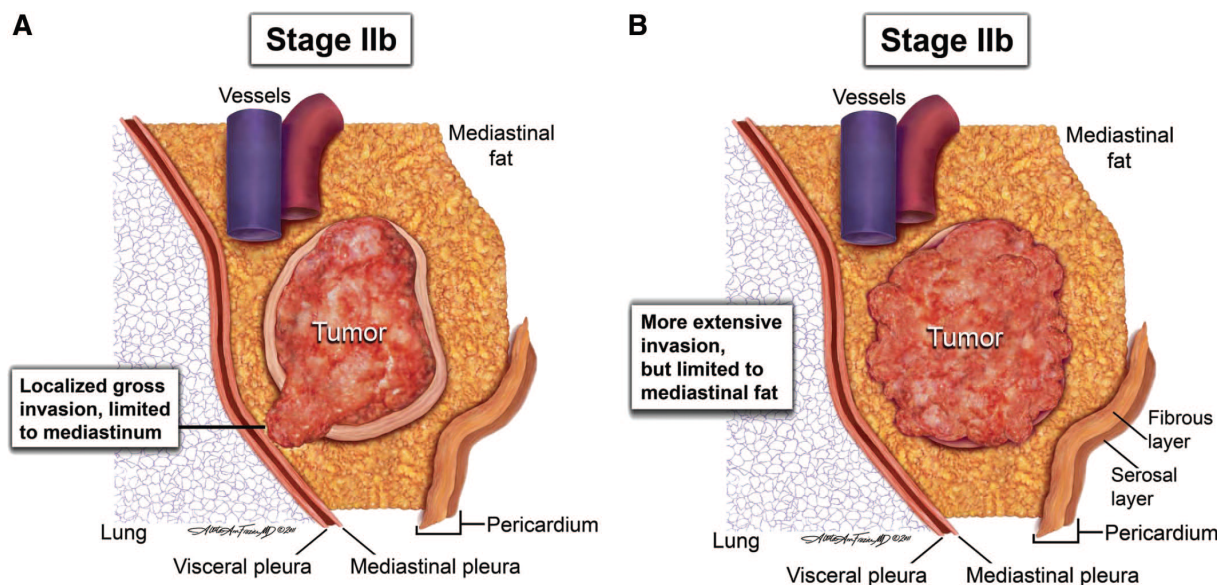


Abbildung 6: Masaoka-Koga Stadium IIb [39]

1.3.4 Stadium III

Das Masaoka-Koga Stadium III beschreibt jede nachgewiesene Infiltration von Pleura mediastinalis oder Perikard (Abbildung 7). Da es schwierig ist, die Pleura mediastinalis mikroskopisch zu identifizieren, wird davon abgesehen, das Tumorausmaß in teilweise Infiltration und vollständigen Durchbruch durch die Pleura zu unterteilen. Es soll lediglich im pathologischen Befund vermerkt werden, ob der Tumor den Pleuraspalt bereits überschritten hat und die Pleura visceralis infiltriert (ebenfalls noch Stadium III), beziehungsweise, ob der Tumor nur das Perikardium fibrosum infiltriert oder bereits bis zum Perikardium serosum reicht. Auch eine Beteiligung des Lungenparenchyms, der Vena brachiocephalica oder anderer

Gefäße, sowie des N. phrenicus und N. vagus zählen, laut Detterbeck et al., als Stadium III, obwohl diese Befunde nicht explizit in der Masaoka-Koga Klassifikation erwähnt werden [39].

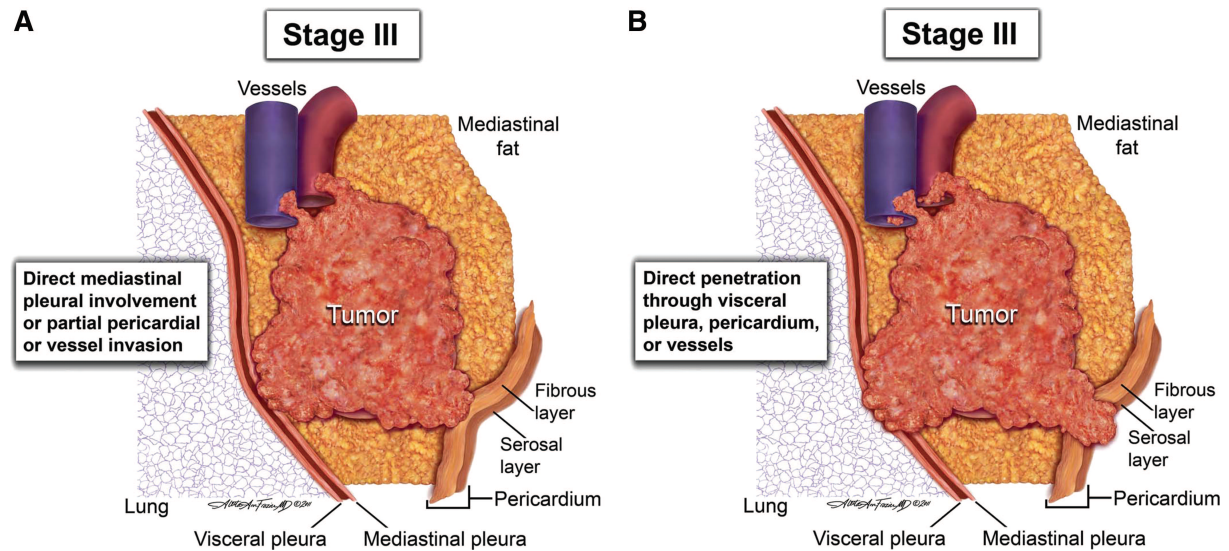


Abbildung 7: Masaoka-Koga Stadium III [39]

Alle Befunde sollten nicht nur optisch registriert, sondern auch mikroskopisch bestätigt werden. Weiterhin fallen nur Infiltrationen des Primärtumors in diese Klassifikation, während jeder separate Herd mindestens als Stadium IVa erfasst werden muss [35,39]. Besteht makroskopisch der Verdacht auf eine Infiltration einer Struktur, der mikroskopisch nicht bestätigt werden kann, muss der Tumor als „anhaftend, aber nicht invasiv“ bezeichnet, einem entsprechenden niedrigeren Stadium zugeordnet und angemessen dokumentiert werden [39]. Die mikroskopische Bestätigung und die genaue Unterscheidung zwischen Adhärenz und Invasion wurde in diesem Umfang nicht in den Masaoka oder Koga Klassifikationen festgelegt, aber der ITMIG Konsensus räumt der mikroskopischen Analyse einen höheren Stellenwert ein als dem intraoperativen optischen Eindruck. Diese Herangehensweise zeigt auch eine Übereinstimmung mit den Verfahren bei anderen malignen Erkrankungen [39].

1.3.5 Stadium IV

Stadium IVa beschreibt pleurale oder perikardiale Absiedlungen des Primärtumors. Dabei macht es keinen Unterschied, ob die Pleura parietalis oder visceralis beziehungsweise das Perikard oder das Epikard beteiligt sind. Wichtig ist nur, dass die Herde vom Primärtumor abgegrenzt werden können, da eine Infiltration des

Primärtumors in die Pleura nur einem Stadium III entspräche (Abbildung 8). Außerdem muss der Befund wiederum histologisch bestätigt werden [39].

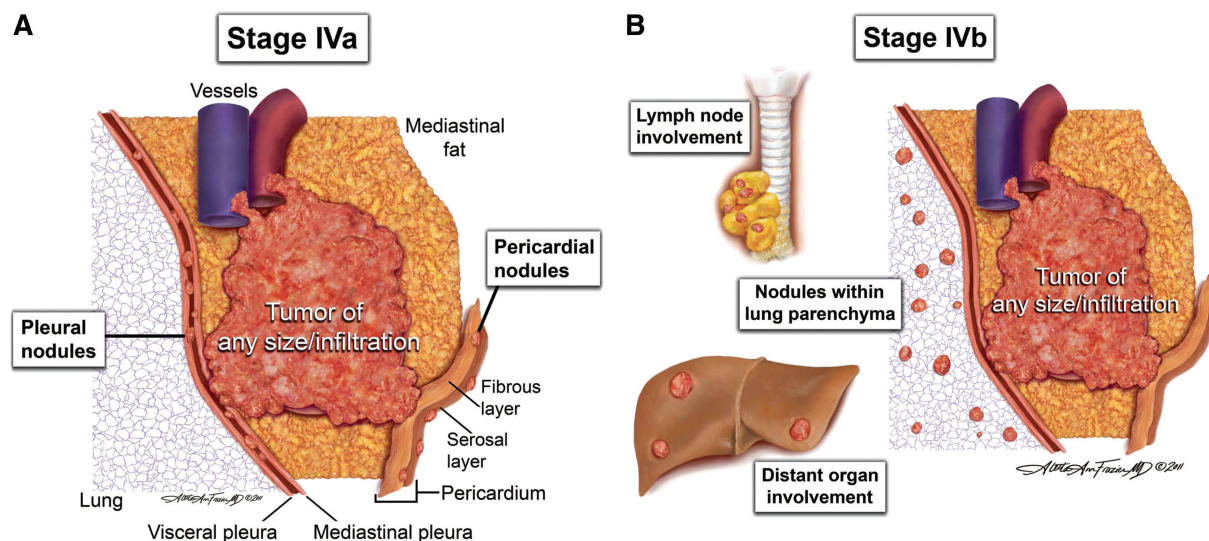


Abbildung 8: Masaoka-Koga Stadium IVa und IVb [39]

Der Befall von thymus-nahen Lymphknoten entspricht dem Masaoka-Koga Stadium IVb (Abbildung 8). Diese Definition schließt vor allem die Lymphknoten des vorderen Mediastinums, der paratrachealen und subcarinalen Region, aber auch alle anderen Lymphknoten des Mediastinums sowie des Brustkorbs mit ein. In Korrelation mit der Einteilung für andere Tumoren, zum Beispiel der Lunge, und obwohl sich das Masaoka-Koga Stadium dadurch nicht ändert, sollten extrathorakale befallene Lymphknoten als entfernte Metastase bezeichnet und dokumentiert werden [39].

Jeder separate Herd außerhalb des Thorax oder im Lungenparenchym ist ebenfalls als entfernte Metastase zu bezeichnen, wobei der Terminus „hämatogene Metastase“ mit Vorsicht zu gebrauchen ist, da der Streuungsmechanismus bisher nicht nachgewiesen wurde. Detterbeck et al. schlagen daher vor, die Absiedlungen nach ihrer anatomischen Lokalisation als extrathorakale Metastasen zu bezeichnen [39].

1.3.6 Weitere vorgeschlagene Änderungen

Es gab im Lauf der Jahre noch weitere Änderungs- und Verbesserungsvorschläge, die aber nicht von offiziellen Stellen übernommen wurden. Ein sehr radikaler Vorschlag drehte sich um die Zusammenfassung der Stadien I und II [40]. Weder in den Studien von Masaoka, noch in einer Metaanalyse über den Zusammenhang von Staging und Überleben konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten im Masaoka-Koga Stadium I und II festgestellt werden [20,40]. Gupta et al.

bestätigen in ihrer Analyse, dass eine transkapsuläre Invasion keinen prognostischen Nachteil gegenüber komplett eingekapselten Thymomen darstellt [40]. Deshalb wird vorgeschlagen, diese beiden Untergruppen zusammenzufassen und maligne Thymome künftig nur noch nach drei Masaoka-Koga Kategorien einzuteilen [19]. Allerdings relativieren einige Experten diesen Vorschlag und erklären die fehlenden statistisch signifikanten Überlebensunterschiede zur Folge von unklaren Definitionen für die Stadien I und II in den zugrunde liegenden Studien [20]. Ein weiterer Punkt, der gegen die Zusammenfassung von Stadium I und II spricht, ist das sukzessive Verändern der Operationspraktiken. Die Durchführung von erweiterten im Gegensatz zu einfachen Thymektomien hat einen bestätigten Einfluss auf das Outcome der Patienten [20]. Allerdings werden Thymome immer häufiger thorakoskopisch operiert, was eine erweiterte Thymektomie häufig schwierig macht und somit wiederum das Outcome und die Überlebensrate entscheidend beeinflusst [20]. Zuletzt konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten festgestellt werden, sodass sich Masaoka dafür ausspricht, seine ursprüngliche Unterteilung in komplett eingekapselte Thymome (Stadium I) und solche, die ins mediastinale Fettgewebe infiltrieren (Stadium II), beizubehalten [20].

Einige Autoren sind der Meinung, dass das Stadium III ein zu breites Spektrum an Strukturen umfasst [41]. Deshalb wollen zum Beispiel Okumura et al. das Stadium III unterteilen in Tumore mit und ohne Infiltration der großen Gefäße [42]. In einer anderen Studie mit relativ großem Patientenkollektiv wurde allerdings kein signifikanter Unterschied im Überleben dieser beider Untergruppen nachgewiesen und sonst gibt es kaum Daten, die diese Fragestellung untersuchten [20].

Es gibt auch Überlegungen, weitere Faktoren in die Klassifikation von Thymomen aufzunehmen, zum Beispiel die Tumorgröße. Hier ist einzuwenden, dass mehrere Studien die Relevanz der Invasion über die konkrete Tumorgröße stellen. Außerdem kann die Größe allein relativ einfach durch konservative Therapiemethoden mit Steroiden reduziert werden, sodass sie kein konstantes Kriterium darstellt [43].

Mehrere Studien beweisen, dass eine komplette Resektion eines Thymoms die Prognose signifikant positiv beeinflusst [44]. Deshalb wird in Frankreich noch ein weiteres Klassifikationssystem verwendet, das von der Gruppe d'Etude des Tumeurs Thymiques initiiert wurde und, neben Kriterien der Infiltration, auch den Resektionsstatus beinhaltet [44]. Allerdings sprengt dieses Kriterium den Rahmen eines auf anatomischen Gesichtspunkten beruhenden Klassifikationssystems und

hat vielmehr prognostischen Charakter. Des Weiteren sollte man dieses postoperative Kriterium nicht in eine klinische Klassifikation einbeziehen, die eine Grundlage für die primäre Therapieentscheidung darstellen sollte [23,39]. Stattdessen schlägt Masaoka eine separate Klassifizierung der postoperativen Ergebnisse vor. R0a = komplette Resektion durch erweiterte Thymektomie, R0b = komplette Resektion durch einfache Thymektomie, R1 = mikroskopisch unvollständige Resektion, R2 = makroskopisch unvollständige Resektion [20].

1.4 TNM Klassifikation

1940 schuf die Union for International Cancer Control (UICC) das Committee on Clinical Stage Classification, das daran arbeitete, eine einheitliche, auf anatomischen Gesichtspunkten basierende Einteilung von malignen Tumoren zu etablieren. Die Ergebnisse wurden in der ersten Ausgabe des „Livre de Poche“ präsentiert [45]. Relativ zeitgleich entwickelten sowohl die International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) als auch das American Joint Committee for Cancer (AJCC) eigene Klassifikationskategorien. Heute haben sich alle drei Organisationen darauf verständigt, übereinstimmende Definitionen herauszubringen. Aktuell gültig ist die 7. Ausgabe der UICC Klassifikation für maligne Tumoren [46].

1.4.1 Das IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumor Staging Project

Ein schwerwiegendes Problem bei der effektiven Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen des Thymus stellt die fehlende einheitliche klinische Klassifikation dar. Im Gegensatz zu Tumoren mit höherer Prävalenz gibt es für maligne Erkrankungen des Thymus noch keine offizielle Einteilung durch die UICC oder AJCC [46].

Die zahlreichen, momentan nebeneinander verwendeten Einteilungssysteme beruhen meist auf kleinen empirischen Studien, die nur von einem einzigen Zentrum oder wenigen Zentren an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt wurden. Dies erschwert sowohl die objektive Betrachtung und Beurteilung als auch die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Institutionen und Fachgebieten. Schwierigkeiten bereiten auch konkrete Formulierungen innerhalb der Klassifikationen, die oft mehrdeutig sind und viel Interpretationsspielraum bieten [39]. Im Jahr 2009 beschlossen zwei Institutionen, einen Vorschlag für eine weltweit einheitliche und evidenzbasierte Klassifikation für bösartige Erkrankungen des

Thymus zu entwickeln. Die ITMIG rekrutierte den Großteil der klinischen und wissenschaftlichen Untersucher, während die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) die Finanzierung des sogenannten Thymic Epithelial Tumors Staging Project sicherstellte [47].

Die Ergebnisse des Projekts, die Vorschläge für eine TNM-Klassifikation für maligne Erkrankungen des Thymus, wurden über das neu gegründete Thymic Malignancies Domain im Staging and Prognostic Factors Committee (SPFC-TD) weitergeleitet an das AJCC und die UICC, die über eine Aufnahme der Vorschläge in die 8. Ausgabe der offiziellen TNM-Classification for Malignant Tumours entscheiden [47,48].

Ziel des Projekts war der Entwurf einer Klassifikation, die auf klar zu definierenden anatomischen Kriterien beruht und die auf alle malignen Erkrankungen des Thymus anwendbar ist. Die Evaluierung der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens sollte die Festlegung von Gruppen möglich machen, anhand derer sich eindeutige prognostische Faktoren sowie verschiedene Therapiemöglichkeiten ableiten lassen [47]. Da sich die TNM-Klassifikation bereits bei anderen malignen Tumoren bewährt hatte und den Zielkriterien entsprach, wurde sie als Grundlage für das neue System gewählt.

Tabelle 3: Organisationen, die zu dem Projekt beitragen [49]

ChART	Chinese Alliance for Research of the Thymus
CRAB	Cancer Research and Biostatistics
ESTS Thymic Group	European Society of Thoracic Surgeons – Thymic Group
IASLC	International Association for the Research of Lung Cancer
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group
JART	Japanese Association for Research of the Thymus

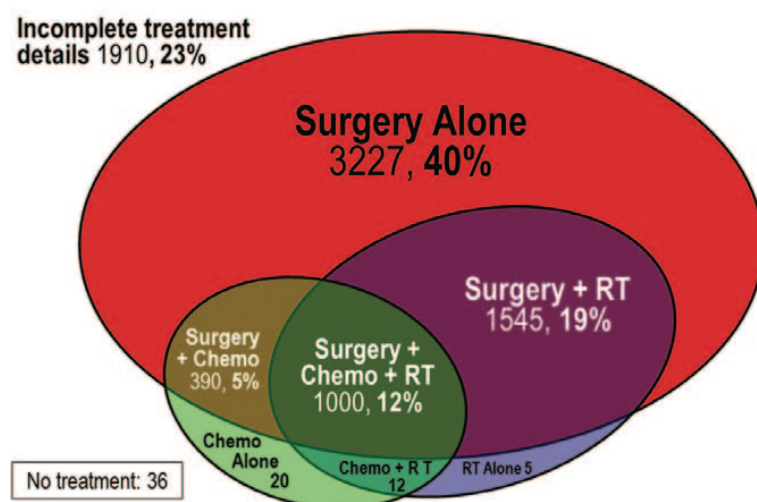


Abbildung 9: Überblick über den Datensatz der ITMIG. Nach Art der Therapie. Operative Therapie in 99% der Fälle durchgeführt. Chemo, Chemotherapie; RT, Radiotherapie. [51]

An dem weltweiten Projekt beteiligten sich insgesamt 105 Krankenhäuser aus Nord- und Südamerika, Europa, Südkorea, China und Japan, die retrospektive und auswertbare Daten von 8145 Patienten beisteuerten (Tabelle 3, Abbildung 9) [48,51]. Obwohl jede retrospektive Datenerfassung Nachteile birgt, sprengt allein die Menge der Fallzahlen dieses Projekts die Dimensionen aller bisher veröffentlichten Studien zum Thema „maligne Erkrankungen des Thymus“ und bietet bisher noch nicht ausgeschöpfte wissenschaftliche Möglichkeiten. Trotzdem weisen die Datensätze Lücken auf. Definitionen und Interpretationen verschiedener Krankenhäuser weichen voneinander ab, sodass die ITMIG ebenfalls eine prospektive Datensammlung ins Laufen brachte, um noch strukturiertere, belastbarere und arbeitsfähigere Ergebnisse zu erzielen. Allerdings ist die Zeit bis zum Erscheinen der 8. Auflage der UICC TNM Classification of Malignant Tumors zu kurz, um diese prospektiven Ergebnisse für die entsprechenden Vorschläge zu verwenden, sodass diese erst für spätere Studien von Bedeutung sein werden [48].

1.4.2 Allgemeine Anforderungen an eine Klassifikation für maligne Erkrankungen des Thymus

Bevor man konkrete Kriterien für die Einteilung von malignen Erkrankungen des Thymus auswählen kann, müssen generelle Ansprüche an die Klassifikation definiert werden.

Das SPFC-TD entschied sich dafür, die neue Klassifikation nur auf anatomischen Bezugspunkten zu basieren und andere prognostische Faktoren außen vor zu lassen [48]. Somit leistet die vorgeschlagene Klassifikation zwar einen grundlegenden Anteil, ersetzt aber keinesfalls ein strukturiertes System zur prognostischen Vorhersage bei malignen Erkrankungen des Thymus. Neben der Beschränkung auf anatomische Merkmale einigte sich das Gremium unter anderem im Hinblick auf die nur sehr wenigen vereinzelt Krankheitsfälle darauf, dass die Klassifikation auf möglichst alle malignen Erkrankungen des Thymus angewendet werden soll. Diese beinhalten unter anderem Thymome, Thymuskarzinome und thymische Karzinoide, die oftmals, auch aufgrund von mangelndem Biopsiematerial, nicht histologisch eindeutig unterschieden werden können, sodass eine klinische Unterteilung nur zu Doppelt- oder Falschnennungen führen würde [48]. Um den Übergang von den bisher verwendeten Klassifikationssystemen auf die neue TNM-Methode zu erleichtern, sprach sich das SPFC-TD für eine größtmögliche Kompatibilität aller Systeme aus. Allerdings ist es aufgrund der Vielzahl und Diversität der momentan

verwendeten Systeme schwierig, eine gemeinsame Grundlage zu finden, auf die man ein neues umfassendes System aufbauen kann. Im Gegensatz zu dem aktuell herrschenden Durcheinander an Definitionen und Kriterien soll die neue Klassifikation klar formuliert und einfach anzuwenden sein [47].

Eine Klassifikation ist sinnlos, wenn ihre Anwendung ohne klinische und therapeutische Konsequenz bleibt. Deshalb soll die neue Klassifikation eine Zuordnung der Patienten in verschiedene prognostische Gruppen ermöglichen sowie einen Einfluss auf deren weiteren Behandlungsverlauf haben [48].

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien entschied sich das SPFC-TD für ein Modell nach der Tumor-Node-Metastasis-Methode, die sich bereits im Staging von zahlreichen anderen malignen Tumoren bewährt [48,50].

1.4.3 T-Status

Der T-Status beschreibt, in welchem Ausmaß der Tumor die umgebenden Gewebe und Strukturen infiltriert. Diese Einteilung hat neben therapeutischen Konsequenzen bezüglich der Entscheidung zwischen einer Resektion und einer konservativen Behandlung auch prognostische Aussagekraft. Je mehr Organe, Gefäße oder Strukturen von Tumorzellen befallen sind, desto schwieriger wird die vollständige Eliminierung und desto schlechter wird tendenziell die Prognose.

Die Auswahl geeigneter T-Deskriptoren birgt einige Schwierigkeiten und Herausforderungen, weshalb das SPFC-TD zu Beginn, um sich einen Überblick über die Problematik zu schaffen, informelle und relativ ungerichtete Datenanalysen anstellte. Als Datengrundlage dienten 8145 retrospektive Fälle, die von der ITMIG und IASLC zusammengetragen worden waren. Es wurden verschiedene Kohorten gebildet, basierend auf bestimmten Schemata und Regelmäßigkeiten in der Tumordinfiltration, die die Basis für darauffolgende, gezielte Vergleiche bezüglich des Überlebens und der Rezidivrate darstellten [51].

Es gibt drei Aspekte, die eine klare Einteilung erschweren. Erstens liegen sehr viele Strukturen im Bereich des vorderen Mediastinums, in die ein maligner Thymustumor einwachsen kann. Zweitens ist nicht immer nur eine Struktur betroffen, sondern meist mehrere gleichzeitig. Und drittens beinhaltet die Beteiligung mancher Strukturen einen Befall anderer Strukturen. Wenn zum Beispiel der Tumor das Lungenparenchym infiltriert, muss auch die mediastinale Pleura befallen sein, was aber nicht immer eindeutig dokumentiert wird [51].

Um auf diese Schwierigkeiten einzugehen, und auch aufgrund der Ergebnisse der Datenanalysen, entschied sich das SPFC-TD für einen Lösungsansatz mit „Levels“ der Invasion. Diesem Schema zufolge wird ein Tumor einem bestimmten Level zugeordnet, wenn er eine oder mehrere der definierten Strukturen infiltriert. Bei dieser Zuteilung ist es bedeutungslos, ob Strukturen eines niedrigeren Levels explizit beteiligt sind oder nicht. Sie richtet sich allein nach der betroffenen Struktur, die dem höchsten Level zugeordnet ist (Tabelle 4) [51].

Die Einteilung der Levels erfolgte in erster Linie nach den ermittelten Unterschieden im Outcome. Allerdings wurden sowohl anatomische Gegebenheiten als auch mögliche Schwächen der benutzten Datenbank, zum Beispiel die eingeschränkte Datenmenge bei nicht-resezierten Patienten, berücksichtigt [51].

Das Level 1 (T1) bezieht sich auf Tumoren, die auf den Thymus und sein umgebendes Fettgewebe beschränkt bleiben. Es beinhaltet sowohl komplett eingekapselte Tumoren als auch solche, die die Kapsel durchbrechen und sich bis zur mediastinalen Pleura erstrecken. Andere mediastinale Strukturen dürfen allerdings nicht beteiligt sein [51]. Eine Metastudie hat bereits bewiesen, dass kapselüberschreitende Thymome, die sich ins umgebende Thymus- oder Fettgewebe erstrecken, außer der mediastinalen Pleura aber keine weiteren Strukturen infiltrieren, keine signifikant schlechtere Prognose haben, als komplett eingekapselte Thymome. Diese Erkenntnis macht die herkömmliche Unterteilung in Masaoka-Koga Stadium I und II hinfällig [40]. Bezüglich des Pleurabefalls bietet sich noch eine weitere Unterteilung in T1a (ohne Beteiligung der mediastinalen Pleura) und T1b (mit direkter Infiltration der mediastinalen Pleura) an, obwohl keine der untersuchten Studien einen klinisch signifikanten Unterschied im Outcome von Patienten mit und ohne Beteiligung der mediastinalen Pleura nachweisen konnte. Nur in den Daten der JART wurde eine leichte Häufung in der gesamten Inzidenz der Rezidive bei einem Befall der mediastinalen Pleura festgestellt [51]. Deshalb entschloss sich das SPFC-TD zu dieser Unterkategorie, um weitere prospektive Daten zu sammeln und später neu zu evaluieren. Obwohl die mediastinale Pleura häufig mikroskopisch nur schwierig zu identifizieren ist, sollte ein Befall immer pathologisch bestätigt sein [51]. Als T1-Strukturen zählen somit der Thymus, das peri-thymische Fettgewebe sowie die mediastinale Pleura (Abbildung 10).

Das Level 2 (T2) bezieht sich auf die Infiltration des Perikards (Abbildung 10). Beim Befall ist wiederum eine pathologische Bestätigung der Beteiligung des fibrösen

(parietalen) Perikards erforderlich, und es wird nicht zwischen teilweiser und vollständiger Infiltration unterschieden. Das Perikard ist, nach der mediastinalen Pleura, die am häufigsten befallene Struktur. Allerdings haben T2-Patienten ein signifikant schlechteres Outcome, als T1-Patienten. Die mikroskopische und chirurgische Identifikation ist eindeutig, weil das Perikard die einzige Struktur ist, die das Level 2 definiert [51].

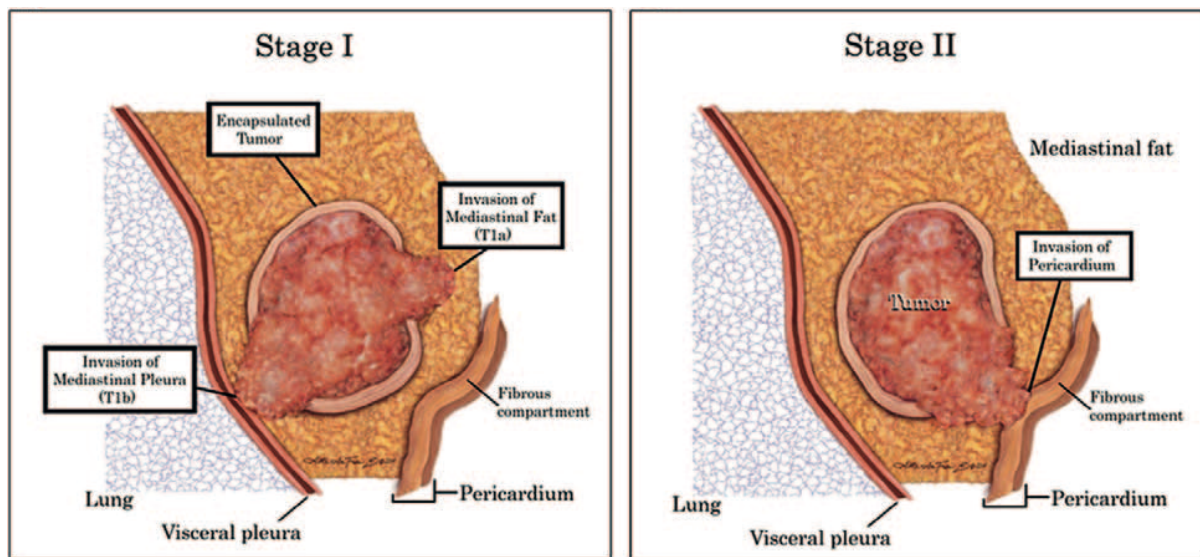


Abbildung 10: UICC Stage I = T1-Level, UICC Stage II = T2-Level [47]

Als Level 3 (T3) ist ein Befall des Lungenparenchyms, der Vena brachiocephalica, der Vena cava superior, des N. phrenicus, der Brustwand oder hilärer Gefäße, wie die extraperikardialen Lungenarterien oder Lungenvenen, definiert (Abbildung 11) [51]. Sobald der Tumor eine dieser Strukturen infiltriert, ist keine Beteiligung des Perikards nötig, um einen T3-Status zu rechtfertigen. Die Zusammenfassung von mehreren Strukturen zu einer Untergruppe erforderte ausführliche Datenanalysen und -vergleiche. Der einzelne Befall der genannten Strukturen zeigte in der Zusammenschau der Ergebnisse eine schlechtere Rezidivrate, als T2-Tumore, und eine bessere als T4-Tumore. Waren allerdings mehrere T3-Strukturen involviert, stieg auch die Rezidivrate progressiv an [51]. Die T3-Strukturen sind sich nicht nur im Outcome ähnlich, auch ihre therapeutische Resektion gestaltet sich vergleichbar kompliziert. Die Resektion ist bei T3-Strukturen schwieriger als beim alleinigen Befall des Perikards, aber einfacher als bei Beteiligung von T4-Strukturen. Unter diesen Aspekten und im Hinblick auf eine möglichst übersichtliche und einfach anzuwendende Klassifikation werden das Lungenparenchym, die

V. brachiocephalica, die V. cava superior, der N. phrenicus, die Brustwand und die hilären Gefäße als T3-Strukturen definiert [51].

Im Level 4 (T4) ist schließlich ein Befall des Myokards, der intraperikardialen Pulmonalarterie, der Aorta (sowohl Pars ascendens als auch Arcus und Pars descendens), der supra-aortalen Gefäße (A. brachiocephalica, A. carotis und A. subclavia), der Trachea und des Ösophagus enthalten (Abbildung 11) [51]. Im Gegensatz zum Level 3, bei dem die Rezidivrate statistisch analysiert wurde, erwies sich bei dieser Gruppe das Überleben als bester Indikator. Die Einteilung dieser Kategorie stellte sich als besonders schwierig dar, weil sehr wenige Patientendaten zur Verfügung standen. Eine solch massive Infiltration ist äußerst selten, vor allem in den von Chirurgen und Pathologen beigesteuerten Fällen, die den Hauptanteil der ITMIG Datenbank bilden. In der gesamten Datenbank fanden sich nur 31 Patienten mit einem T4-Status [51]. Somit stellen die erfassten, überwiegend resezierten Patienten nur eine sehr spezifische Untergruppe des vermutlich viel größeren Kollektivs der T4-Tumore dar. Eine statistisch signifikante Aussage zum besseren oder schlechteren Überleben von T3- versus T4-Patienten ist also hier nicht möglich. Allerdings zeichneten sich anhand der Datenanalysen klare Trends zugunsten der T3-Patienten ab [51]. Da das Komitee zusätzlich das Überleben aller T4-Patienten noch schlechter einschätzt als das der erfassten Untergruppe, wurde diese Zuteilung, die sich mit der T4-Kategorie für Bronchialkarzinome deckt, übernommen. Somit gelten als T4-Strukturen das Myokard, die intraperikardiale Pulmonalarterie, die Aorta mit den supra-aortalen Gefäßen, die Trachea und der Ösophagus [51].

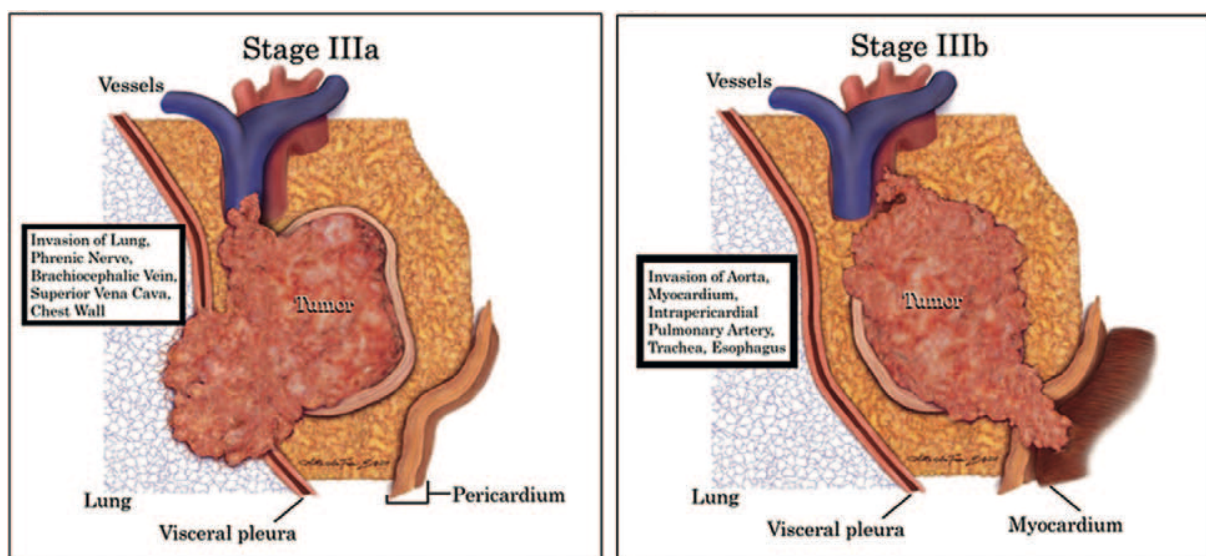


Abbildung 11: UICC Stage IIIa = T3-Level, UICC Stage IIIb = T4-Level [47]

Tabelle 4: Kriterien für die T-Komponente der UICC Klassifikation [51]

T-Level	Involvierte Strukturen
T1	Tumor ist komplett eingekapselt, beschränkt sich auf den Thymus, infiltriert das peri-thymische Fettgewebe oder infiltriert die mediastinale Pleura (keine Beteiligung anderer mediastinaler Strukturen)
T1a	Ohne Beteiligung der mediastinalen Pleura
T1b	Mit Infiltration der mediastinalen Pleura
T2	Tumor infiltriert direkt das Perikard
T3	Tumor infiltriert direkt V. brachiocephalica, V. cava superior, N. phrenicus, Brustwand oder hiläre Gefäße
T4	Tumor infiltriert direkt Myokard, intra-perikardiale A. pulmonalis, Aorta, supra-aortale Gefäße, Trachea oder Ösophagus
Die Zuteilung der Tumoren richtet sich nach dem höchsten Level, das eine befallene Struktur enthält	

1.4.4 N- und M-Komponente

Die Datenlage bezüglich der Lymphknotenbeteiligung oder entfernter Metastasen in der ITMIG Datenbank stellte sich als unzureichend dar, sodass eine Auswertung mit statistisch signifikanten Ergebnissen unmöglich war. Die retrospektiven Daten wurden größtenteils nach alten Klassifikationssystemen erfasst, die keine differenzierten Informationen zu diesen Aspekten bieten. Nur die JART konnte durchgehend verlässliche und komplette Patientendaten bieten [52]. Aus diesem Grund wurden die Vorschläge für eine Unterteilung des Lymphknotenbefalls überwiegend auf einer Expertenkonsensmeinung basiert. Außerdem orientierte man sich an einem Übersichtsplan für mediastinale Lymphknoten, der parallel zu diesem Projekt von der ITMIG/IASLC erarbeitet wurde [53]. Um eine möglichst einfache Anwendung zu garantieren wurden auch die Kriterien aus der Masaoka-Koga Klassifikation sowie operationstechnische Aspekte berücksichtigt.

Im Hinblick auf diese Überlegungen und in Übereinstimmung mit dem Übersichtsplan für mediastinale Lymphknoten entschied sich das SPFC-TD für eine Unterteilung der befallenen Lymphknoten in eine vordere, peri-thymische (N1) und eine tiefe (N2) Region (Tabelle 5, Abbildung 12, Abbildung 13) [52]. Da bisher keine Daten existieren, die belegen, dass eine weitere Unterteilung Patientengruppen anhand ihrer Prognose besser unterscheidet, wurde die Klassifikation möglichst übersichtlich gehalten [52].

Die vordere Region erstreckt sich kranial vom Os hyoideum bis kaudal zum Diaphragma, sowie anterior vom Sternum bis posterior zur Trachea und zum Perikard. Lateral wird sie am Hals von der Vagina carotica fasciae cervicalis begrenzt und im Thorax von der Pleura mediastinalis.

ITMIG Node Map

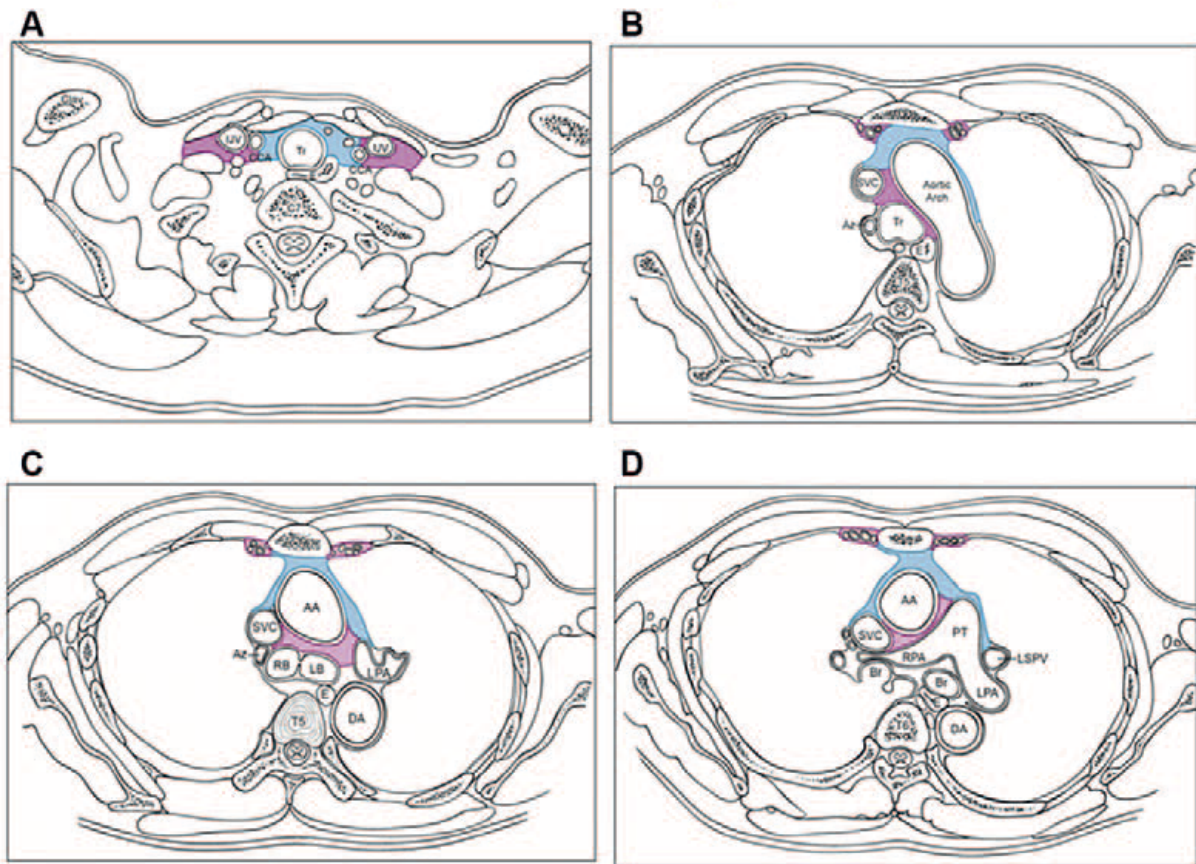


Abbildung 12: Vordere LK-Region blau, tiefe LK-Region violett. Axiale Ansicht auf Höhe von: A obere Thoraxapertur, B paraaortales Level, C aortopulmonales Fenster, D Carina. AA Aorta ascendens; Az Vena azygos; CCA Arteria carotis communis; B Bronchus; Clav Clavicula; DA Aorta descendens; E Ösophagus; IJV, vena jugularis interna; LB linker Hauptbronchus; LPA, linke Arteria pulmonalis; LSPV linke Vena pulmonalis superioris; PT Truncus pulmonalis; RB rechter Hauptbronchus; RPA rechte Arteria pulmonalis; SVC Vena cava superior; Tr Trachea. [52]

Die tiefe Region reicht lateral bis zum medialen Rand des M. trapezius am Hals und bis zum Hilus pulmonalis im Thorax. Nach posterior wird sie vom Ösophagus und der Columna vertebralis begrenzt. Somit schließt die tiefe Region auch paratracheale, subcarinale, hiläre, juguläre, supraclaviculäre sowie Lymphknoten des aortopulmonalen Fensters mit ein [53].

Alle befallenen Lymphknoten, die außerhalb dieser umschriebenen Regionen liegen, werden nicht mehr als Lymphknotenbefall, sondern als entfernte Metastasen gewertet und fallen somit ins M-Stadium. Laut Definition des SPFC-TD gilt das N-Stadium sowohl für Lymphknotenabsiedlungen als auch für eine direkte Infiltration des Primärtumors in einen Lymphknoten, wobei beide Befunde für eine Diagnose pathologisch bestätigt sein müssen [52].

Die Datenlage bezüglich der Lymphknoteninfiltration oder des Vorliegens von Fernmetastasen ließ keine verlässliche Evaluierung des Outcomes zu. Allerdings deckt sich die Einteilung mit der Klassifikation der JART, die den größten Teil der Daten zu diesem Teilbereich beigesteuert hatte. Ein Befall eines Lymphknotens in der vorderen Region entspricht dem JART Stadium N1 und in der tiefen Region dem Stadium N2, sodass zumindest eine eingeschränkte Beurteilung der Outcomes vorgenommen werden konnte [52]. In den Analysen war der Trend ersichtlich, dass N1-Patienten ein längeres Überleben aufweisen als N2-Patienten. Allerdings blieben alle Ergebnisse aufgrund der immer noch sehr geringen Fallzahlen ohne statistische Signifikanz [52]. Die Entscheidung für die Einteilung der Regionen richtete sich nicht ausschließlich nach diesen Datenanalysen, sondern wurde auch von operationstechnischen Überlegungen beeinflusst. Die Lymphknoten der vorderen Region werden bei einer erweiterten Thymektomie mitentfernt, wogegen ein Befall der tiefen Region, der auch ein Hinweis für ein aggressiveres und infiltrativeres Wachstum des Tumors sein kann, ein aufwendigeres Verfahren zur Entfernung erforderlich macht [52]. Das SPFC-TD empfiehlt, bei jeder Thymektomie die vorderen mediastinalen Lymphknoten mit zu entfernen. Die tiefen sollen entfernt werden, falls weitere mediastinale Strukturen betroffen sind, die einen invasiveren Eingriff rechtfertigen, oder falls es sich histologisch um einen WHO Typ C handelt [52,54]. Somit sollen mehr Daten bezüglich des Lymphknotenbefalls gesammelt werden, die zur weiteren Analyse und eventuellen Reevaluation der Einteilung benutzt werden können.

Auch in Bezug auf die M-Komponente erbrachte die ITMIG Datenbank keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Da diese Datenbank nur resezierte Patienten enthält und metastasierte Tumoren oft nicht primär operativ behandelt wurden, wiesen nur sehr wenige Patienten einen positiven M-Status auf. Deshalb basiert die Empfehlung der ITMIG für die M-Kriterien auf den Trends, die sich in der Datenbank abzeichnen, sowie auf einem Expertenkonsens [52].

Die Fernmetastasen werden unterteilt in pleurale und perikardiale Absiedlungen (M1a), sowie weiter entfernte Metastasen (M1b; Abbildung 13). Die Unterteilung rechtfertigt sich durch verbesserte Überlebensdaten der Patienten mit pleuralen oder perikardialen Fremdherden, sowie einen möglicherweise unterschiedlichen Disseminationsmechanismus. Während Tumorzellen die Pleura und das Perikard durch lokale Dissemination erreichen, erfolgt die Fernmetastasierung vermutlich auf

hämatogenem Weg [52]. Eine weitere Unterteilung oder Zusammenfassung von pleuralen, perikardialen und lungenparenchymalen Absiedlungen bringt laut ITMIG keine weiteren Unterschiede im Überleben, und wird im Hinblick auf die Übersichtlichkeit der Klassifikation unterlassen [52].

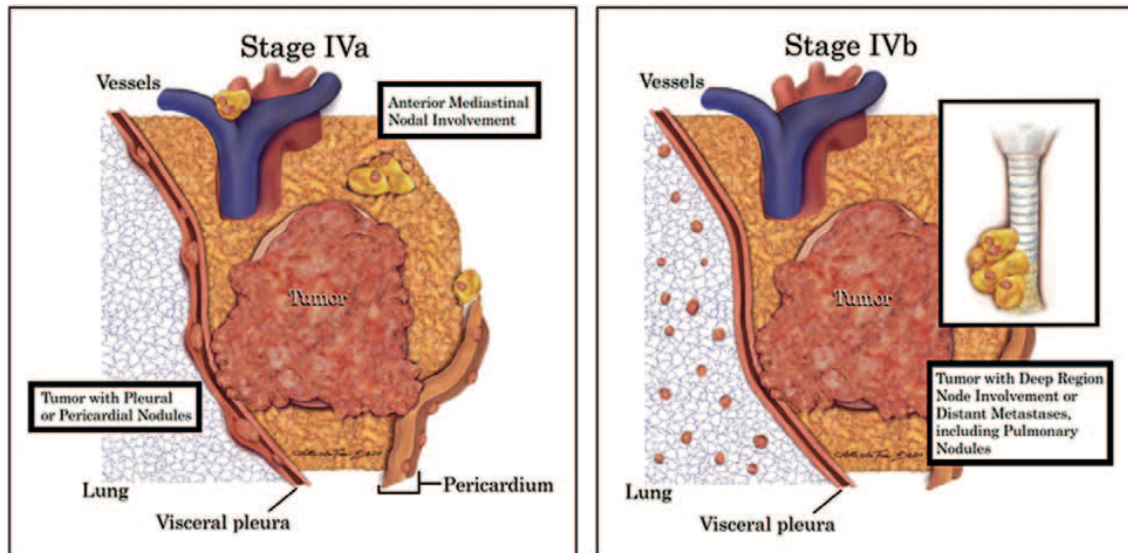


Abbildung 13: UICC Stage IVa entspricht jedes T-N1-M0 oder jedes T-N0,1-M1a. UICC Stage IVb entspricht jedes T-N2-M0,M1a oder jedes T-jedes N-M1b [47]

Tabelle 5: Kriterien für die N- und M-Komponente der UICC Klassifikation [52]

Kategorie	Beteiligte Strukturen
N0	Keine histologisch nachgewiesene Beteiligung von Lymphknoten
N1	Beteiligung von peri-thymischen oder Lymphknoten der vorderen Region
N2	Beteiligung von Lymphknoten der tiefen intrathorakalen oder zervikalen Region
M0	Keine pleuralen, perikardialen oder entfernten Metastasen
M1a	Separate pleurale oder perikardiale Knoten
M1b	Metastasen im Lungenparenchym oder in entfernten Organen

Basierend auf den jeweiligen T-, N- und M-Kriterien werden die Raumforderungen in vier Stadien eingeteilt (Tabelle 6). Die Stadien I, II, IIIa sowie IIIb stellen Tumore der vier T-Levels dar, bei denen noch keine Infiltration von Lymphknoten nachgewiesen wurde. Ins Stadium IVa fallen Tumore, unabhängig von ihrem T-Level, bei denen nur die vordere Lymphknotenregion befallen ist (Stadium N1) oder bei denen zusätzlich separate pleurale oder perikardiale Knoten vorliegen (Stadium M1a). Die Gruppe IVb besteht aus Tumoren mit einem Befall der tiefen Lymphknotenregion (N2) oder mit Fernmetastasen (M1b) [47].

Tabelle 6: Einteilung in Stage Groups nach den Kriterien der UICC Klassifikation [47]

Stage Group	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IVa	T any	N1	M0
	T any	N0, N1	M1a
IVb	T any	N2	M0, M1a
	T any	N any	M1b

Eines der grundsätzlichen Ziele bei der Entwicklung einer UICC Klassifikation nach TNM-Schema für maligne Raumforderungen des Thymus war die größtmögliche Übereinstimmung mit bereits bestehenden Systemen [47]. Im Folgenden soll beschrieben werden, wie die Masaoka-Koga Stadien mit der vorgeschlagenen UICC Klassifikation korrelieren (Tabelle 8).

Das Masaoka-Koga Stadium I, das einen komplett eingekapselten Tumor beschreibt, findet in der UICC Klassifikation kein direktes Korrelat, da bereits das T1a-Stadium eine mögliche Invasion des Tumors ins Mediastinum einschließt. Somit würden alle Tumore, die bisher als Masaoka-Koga I oder IIa (mit mikroskopischer transkapsulärer Invasivität) in die T1a Gruppe fallen. Das Masaoka-Koga Stadium IIb (makroskopische Invasion ins Thymus- oder umgebende Fettgewebe ohne Durchbruch der mediastinalen Pleura) entspricht dem TNM-Status T1bN0M0, welches als direkte Invasion bis zur mediastinalen Pleura definiert wurde.

Das Masaoka-Koga Stadium III, das generell eine Invasion eines Nachbarorgans beschreibt, umfasst hingegen mehrere Gruppen der UICC Klassifikation. Sowohl T2 (Invasion des Perikards), als auch T3 und T4 (Invasion anderer mediastinaler Strukturen) entsprechen diesem Kriterium.

Pleura- und Perikardmetastasen werden in der Masaoka-Koga Klassifikation dem Stadium IVa zugeordnet. Dies entspricht in der UICC Klassifikation einem M1a-Status, welcher denselben Zustand beschreibt. Sobald der Tumor lympho- oder hämatogene Absiedlungen bildet, fällt er in das Masaoka-Koga Stadium IVb. Dieses umschließt jeden positiven N- oder M-Befund in der TNM-Klassifikation [47,51,52]. Obwohl man die Systeme gut aufeinander übertragen kann, gibt es doch einige Grenzfälle, die eine Umstellung möglicherweise erschweren. Vor allem im Bereich der N- und M-Kriterien, das heißt in den UICC Stage Groups IVa und IVb, gibt es Überschneidungen und Verdrehungen zur Masaoka-Koga Klassifikation, die bei der Dokumentation beachtet werden müssen.

Tabelle 7: Vergleich der Kriterien zur klinischen Klassifikation nach Masaoka-Koga und TNM

Masaoka-Koga	UICC
I Makroskopisch und mikroskopisch komplett eingekapselter Tumor	T1 N0 M0 <u>T1:</u> Tumor ist komplett eingekapselt <i>oder</i> beschränkt sich auf den Thymus <i>oder</i> infiltriert das peri-thymische Fettgewebe oder die mediastinale Pleura
II a) Mikroskopische Invasion über die Kapsel hinaus b) Makroskopische Invasion ins umliegende Thymus- / Fettgewebe <i>Oder</i> Makroskopischer Kontakt aber kein Durchbruch der mediastinalen Pleura oder des Perikards	T2 N0 M0 <u>T2:</u> Tumor infiltriert direkt das Perikard
III Makroskopische Invasion in benachbarte Organe (z.B. Perikard, herznahe Gefäße, Lungenparenchym,...)	a) T3 N0 M0 <u>T3:</u> Infiltration von V. brachiocephalica, V. cava superior, N. phrenicus, Brustwand oder hiläre Gefäße b) T4 N0 M0 <u>T4:</u> Infiltration von Myokard, intraperikardiale A. pulmonalis, Aorta, supra-aortale Gefäße, Trachea oder Ösophagus
IVa Pleurale oder perikardiale Absiedlungen	Tany N1 M0 <i>oder</i> Tany N0/N1 M1a <u>N1:</u> Beteiligung von perithymischen oder Lymphknoten der vorderen Region <u>M1a:</u> Separate pleurale oder perikardiale Knoten
IVb Lymphogene oder hämatogene Metastasen	Tany N2 M0/M1a <i>oder</i> Tany Nany M1b <u>N2:</u> Beteiligung von Lymphknoten der tiefen intrathorakalen oder zervikalen Region <u>M1b:</u> Metastasen im Lungenparenchym oder in entfernten Organen

Tabelle 8: Übersicht über die verschiedenen Klassifikationen

Masaoka-Koga	TNM-Kriterien	UICC Stage Group
I, IIa	T1a	I
IIb	T1b	I
III	T2,T3,T4	II,III
IVa	M1a	IVa, IVb
IVb	N1, N2, M1a, M1b	IVa, IVb

1.4.5 Schwächen, Verbesserungsvorschläge

Obwohl die genannten Kriterien zur Beurteilung der Invasivität eines Thymoms nach besten wissenschaftlichen Standards gewählt sind, bleiben sie nur erste Vorschläge, bei denen es einige Schwachstellen und Verbesserungsvorschläge gibt. Das Hauptproblem liegt in der rein retrospektiven Datengrundlage. Nicht alle Details sind nachvollziehbar und Daten aus verschiedenen Zentren lassen sich nicht vollständig

miteinander vergleichen. Außerdem erschwert die geringe Inzidenz der Erkrankung die Formulierung von allgemeingültigen Kriterien [51].

Möglicherweise werden sich mit der Auswertung der prospektiven Daten, die momentan gesammelt werden, neue und bessere Kriterien heraus kristallisieren, um das Outcome der Patienten mit einem malignen Tumor des Thymus noch besser vorausszusagen.

2 Fragestellung

Thema meiner Studie war der Vergleich der Masaoka-Koga Klassifikation zum klinischen Staging von Thymomen und Thymuskarzinomen mit der neu vorgeschlagenen TNM Klassifikation der UICC. Ziel war es, zu determinieren, ob die TNM Klassifikation einfacher klinisch anzuwenden ist und ob sie genauere Prognosen sowie klarere Therapieentscheidungen ermöglicht. Als primäre Endpunkte wurden das Überleben sowie die Rezidivfreiheit der Patienten ab dem Operationszeitpunkt festgelegt. Diese wurden bis zum Follow-up Zeitpunkt im März 2016 oder bis zum Tod des Patienten verfolgt.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Ethikkommission der Universität Regensburg erteilte ihre zustimmende Bewertung für diese Studie. Es wurden keine berufsethischen oder rechtlichen Einwände gegen das Projekt erhoben.

Bei unserer Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte, retrospektive Studie, in die insgesamt 76 Patienten eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 in der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg oder in der Klinik für Thoraxchirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg wegen eines Thymoms behandelt wurden. Alle Patienten erhielten im Rahmen der Diagnose eines Thymoms oder Thymuskarzinoms (ICD10: C37) entweder eine radikale Thymektomie oder eine Entfernung von pleuralen oder thorakalen Rezidiven beziehungsweise Ausstreuungen mit kurativer Intention.

Da einige Patienten aufgrund von Rezidiven mehrmals die Einschlusskriterien (Diagnose einer malignen Erkrankung des Thymus, invasive Operation als Therapieansatz) erfüllten, erhöhte sich die tatsächliche Anzahl der dokumentierten Operationen im Beobachtungszeitraum auf 84. Unterschieden wurde weiterhin, ob es sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in unserer Einrichtung während des Beobachtungszeitraums um die primäre Diagnose der malignen Raumforderung des Thymus handelte oder bereits um ein initiales Rezidiv.

3.2 Datenerfassung und Einschlusskriterien

Die Datenerfassung erfolgte anhand der Patientenakten, die dem klinischen Organisationsprogramm SAP und dem Archiv des Universitätsklinikums Regensburg entnommen wurden. Es wurden sowohl Arztbriefe bezüglich des allgemeinen Verlaufs als auch Operationsberichte, Röntgenbefunde, Konsile der Radiologie und Strahlenmedizin sowie histologische Befunde für spezifischere Informationen analysiert. Die klinischen Stadien wurden anhand der Masaoka-Koga Klassifikation eingeteilt und die histologischen Subtypen anhand der Klassifikation der WHO [17,39].

Viele der histologischen Befunde wurden nicht nur im hauseigenen Institut für Pathologie untersucht, sondern zusätzlich ans pathologische Institut des Universitätsklinikums Mannheim unter der Leitung von Prof. Dr. Marx zur Referenzbegutachtung verschickt. Da maligne Erkrankungen des Thymus äußerst selten auftreten, ist es wichtig, bei der endgültigen histologischen Klassifikation eine pathologische Referenzmeinung anzufordern, um einer Fehldiagnose vorzubeugen.

Bezüglich der Vor- und Nachbehandlung sowie der Nachsorgeuntersuchungen bei den Patienten mit MG wurden Daten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg unter Aufsicht von Prof. Dr. Schalke eingesehen.

Die ausgewerteten Patientendaten umfassten Geschlecht und Alter der Patienten, die Dauer der Krankenhausaufenthalts, die histologische sowie die Masaoka-Koga Klassifikation, die Art des Tumors (Primärtumor, thorakales oder pleurales Rezidiv), prä- und intraoperative Verfahren, den Resektionsstatus nach Operation in unserer Einrichtung, intra- und postoperative Komplikationen sowie Überleben und Rezidivfreiheit zum Nachsorgezeitpunkt im März 2016.

Neben der Erfassung der Daten wurde zusätzlich eine extensive Literaturrecherche betrieben. Dabei wurde über die Datenbanken Pubmed und Medline auf die aktuell verfügbare Literatur zugegriffen. Eingegebene Suchworte beinhalteten unter Anderem „thymoma“, „thymic carcinoma“, „classification“, „tnm“ und „Masaoka“. Außerdem wurden die Referenzen von geeigneten, informativen Papers weiterverfolgt und examiniert. Texte, die nicht frei online verfügbar waren, konnten mithilfe von Hochschullizenzen der Universitätsbibliothek Regensburg eingesehen werden.

3.3 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Patientendaten wurden zunächst in einer computergestützten Datenbank (Microsoft Office Excel Tabelle) gesammelt und geordnet. Nach Vervollständigung der Sammlung wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS übertragen und im Hinblick auf verschiedene Aspekte der Fragestellung der Studie untersucht, ausgewertet und analysiert. Primäre Endpunkte waren das Überleben und die Rezidivfreiheit der Patienten je nach Masaoka-Koga und TNM Stadium. Außerdem wurden diagnostische und perioperative Prozeduren, intra- und postoperative Komplikationen und deren Management sowie Vor- und Nachbehandlung in Bezug auf verschiedene Tumorstadien untersucht.

Zur statistischen Analyse der Überlebenszeit und des rezidivfreien Intervalls wurden Kaplan-Meier- und Cox-Regressions-Überlebensanalysen durchgeführt. Die Daten wurden auf Unterschiede in Bezug auf klinische und histologische Stadien sowie die Durchführung einer hyperthermen intrathorakalen Chemotherapieperfusion (HITHOC) und den postoperativen Resektionsstatus untersucht. Zum Vergleich einzelner Untergruppen wurden der Log-rank-Test und das Hazard Ratio hinzugezogen. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz des Modells der Cox-Regressions-Überlebensanalyse wurde der Omnibus-Test durchgeführt. Ab einem P-Wert von $<0,05$ wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen. Zur Beschreibung weiterer Patientendaten und zum besseren Vergleich der Variablen wurde deskriptive Statistik der Programme SPSS und Word verwendet.

4 Ergebnisse der Datenauswertung

4.1 Demografische Patientendaten

Tabelle 9: Patientendaten (76 Patienten)

Geschlecht (n;%)	Männlich	41	(53,9)
	Weiblich	35	(46,1)
Alter bei OP [Jahre]	Mittelwert (Range)	52,8	(25-86)
	Standardabweichung	14,4	
Klinikaufenthalt [Tage]	Mittelwert (Range)	20,8	(6-115)
Myasthenia gravis (n;%)		39	(51,3)
Tumorart (n;%)	Primärtumor	55	(72,4)
	Mediastinales Rezidiv*	6	(7,9)
	Pleurales Rezidiv*	15	(19,7)
	Rezidive während d. Beobachtungszeitraums	8	
WHO Klassifikation (n;%)	A	2	(2,6)
	AB	5	(6,7)
	B1	5	(6,7)
	B2	28	(36,8)
	B3	18	(23,7)
	Gemischt B2/B3	8	(10,5)
	C	10	(13,2)
Masaoka-Koga (n;%)	I	9	(11,8)
	IIa	6	(7,9)
	IIb	8	(10,5)
	III	20	(26,3)
	IVa	28	(36,8)
	IVb	5	(6,6)
UICC (n;%)	I	23	(30,3)
	II	1	(1,3)
	IIIa	15	(19,7)
	IIIb	2	(2,6)
	IVa	30	(39,5)
	IVb	5	(6,6)
Prä-operative Diagnostik (n;%)	PET-CT	24	(31,6)
	Szinti	41	(53,9)
	Cine-MRT	36	(47,4)
	keine vollständige Datenerfassung möglich		
Operative Verfahren	Siehe extra Tabelle		
30-Tage-Letalität nach OP (n;%)		2	(2,6)
90-Tage-Letalität nach OP (n;%)		2	(2,6)
Neoadj. Behandlung (n;%)	Chemotherapie	28	(36,8)
	Bestrahlung / Ocreotid	5	(6,6)
Adjuvante Behandlung (n;%)	Chemotherapie	22	(28,9)
	Bestrahlung	19	(25,0)
Follow-up 3/2016 (n;%)	Tod	19	(25,0)
	Lebt ohne Rezidiv	46	(60,5)
	Lebt mit Rezidiv	11	(14,5)
	Mediastinales Rezidiv	6	(7,9)
	Pleurales Rezidiv	8	(10,5)
	Fernmetastase	7	(9,2)
Überleben [Mon.]	Median	45,5	
Rezidivfreies Überleben [Mon.]**	Median	52	

* Ersterhebung außerhalb des Beobachtungszeitraums bzw. in einem anderen Zentrum

** bezogen auf 37 Patienten mit postoperativem R0-Resektionsstatus

Das Geschlechterverhältnis in unserer Beobachtungsgruppe war mit 53,9% Männern (n=41) und 46,1% Frauen (n=35) relativ ausgewogen (Tabelle 9). Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt betrug 53 Jahre, wobei der jüngste Patient 25 Jahre und der älteste Patient 86 Jahre alt war.

Bei Erstvorstellung in unserem Zentrum während des Beobachtungszeitraums wurden 55 Primärtumore, 6 mediastinale Rezidive und 15 pleurale Rezidive diagnostiziert und behandelt. Von insgesamt 29 operierten Rezidiven wurden 21 schon beim ersten Kontakt im Beobachtungszeitraum mit dem Universitätsklinikum Regensburg als solche erfasst. Der Primärtumor war entweder in einem anderen Zentrum oder bereits vor unserem Beobachtungszeitraum chirurgisch therapiert worden. Insgesamt 8 Patienten entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv mit nachfolgender Durchführung einer Resektion. Der Anteil der Patienten mit der Diagnose einer MG betrug, unabhängig von klinischem Stadium und histologischem Subtyp der Tumorerkrankung, 51,3%.

4.2 Verteilung der histologischen und klinischen Stadien

Dem histologischen Subtyp A entsprachen 2 Patienten (2,6%), Typ AB 5 Patienten (6,7%), Typ B1 ebenfalls 5 (6,7%), Typ B2 entsprachen 28 Patienten (36,8%), Typ B3 18 (23,7%), dem Mischtyp B2/B3 entsprachen 8 Patienten (10,5%) und dem Typ C, gleichzusetzen mit einem Thymuskarzinom, 10 Patienten (13,2%; Abbildung 14).

Die klinischen Masaoka-Koga Stadien verteilten sich folgendermaßen: Stadium I 11,8% (n=9), Stadium IIa 7,9% (n=6), Stadium IIb 10,5% (n=8), Stadium III 26,3% (n=20), Stadium IVa 36,8% (n=28), Stadium IVb 6,6% (n=5).

Innerhalb der klinischen Masaoka-Koga Stadien war die Verteilung der histologischen Subtypen relativ ausgewogen. Die einzige Auffälligkeit bestand darin, dass sich alle Tumore mit dem histologischen Subtyp A im Masaoka-Koga Stadium I befanden. Tumore mit dem histologischen Subtyp C befanden sich dagegen immer bereits in fortgeschrittenen Masaoka-Koga Stadien (III, IVa, IVb; siehe Abbildung 15). Bei Anwendung der Kriterien der neuen TNM-Klassifikation der UICC erreicht man folgende Verteilung: Stadium I 30,3% (n=23), Stadium II 1,3% (n=1), Stadium IIIa 19,7% (n=15), Stadium IIIb 2,6% (n=2), Stadium IVa 39,5% (n=30), Stadium IVb 6,6% (n=5). Auffällig ist ein sehr hoher Anteil an Tumoren im Stadium I, sowie im Stadium IVa (Abbildung 18). Ein zuverlässiger positiver Lymphknotenstatus konnte nur bei 6 Patienten erhoben werden.

Interessant ist auch die Verteilung der UICC Stadien in Bezug auf den histologischen Subtyp (Abbildung 16). Alle Patienten, bei denen der histologische Subtyp A nach der WHO Klassifikation pathologisch bestätigt wurde, befanden sich im UICC Stadium I. Mit steigender Malignität des histologischen Subtyps steigt in unserer Beobachtungsgruppe auch der Anteil an weiter fortgeschrittenen UICC Stadien. Wenn ein histologischer Subtyp C vorlag, befanden sich bereits bei Erstvorstellung 70% der Patienten in einem metastasierten Tumorstadium (UICC Stadium IV). Obwohl diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind, zeigt sich eine Korrelation zwischen histologischem Subtyp und klinischem Stadium.

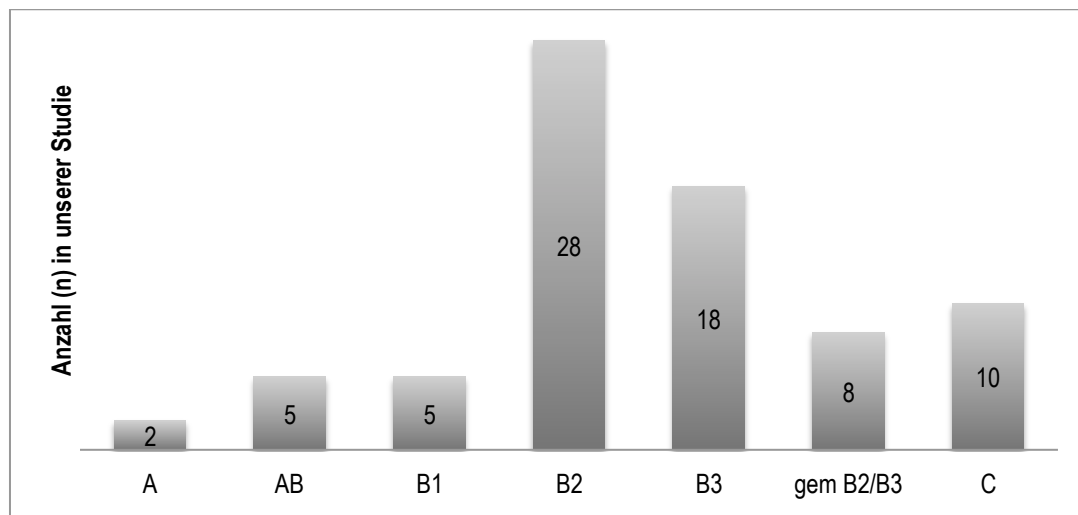


Abbildung 14: Verteilung der histologischen Subtypen in unserer Beobachtungsgruppe

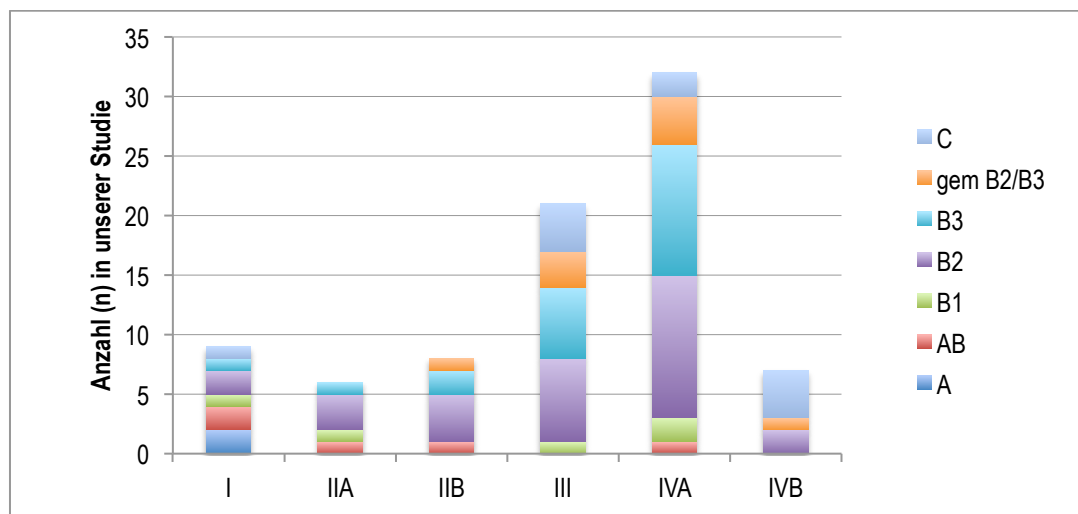


Abbildung 15: Verteilung der klinischen Masaoka-Koga Stadien bezüglich des histologischen Subtyps in unserer Beobachtungsgruppe

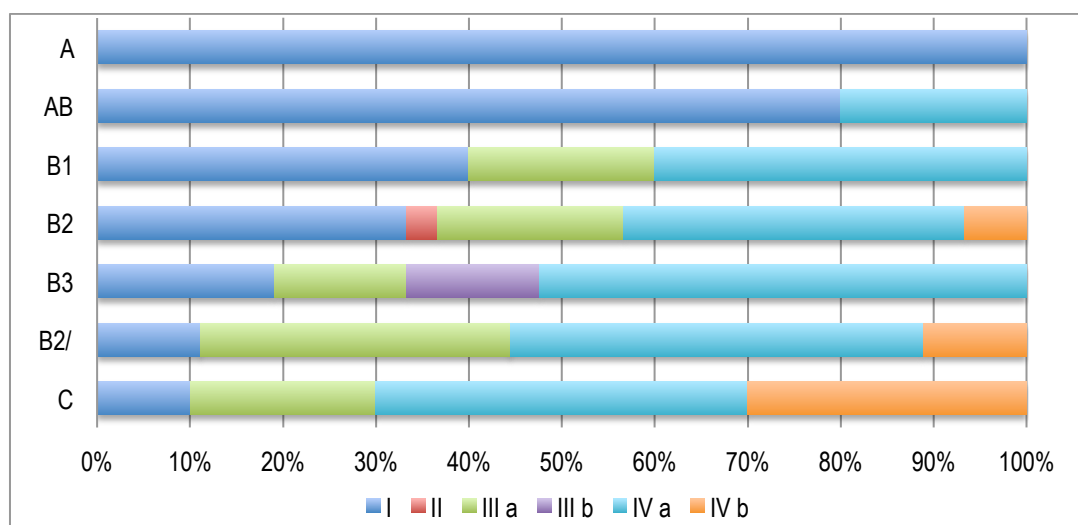


Abbildung 16: Anteil der verschiedenen UICC Stadien in den einzelnen histologischen Subtypen

Tabelle 10: Verteilung der TNM-Kriterien in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum

T (n;%)	0 (kein Primärtumor vorhanden)	17	(22,4)
	1a	24	(31,6)
	1b	0	
	2	1	(1,3)
	3	28	(36,8)
	4	6	(7,9)
N (n;%)	0 (auch: keine LK entnommen)	70	(92,1)
	1	4	(5,3)
	2	2	(2,6)
M (n;%)	0 (keine Fernmetastasen nachweisbar)	44	(57,9)
	1a	29	(38,2)
	1b	3	(3,9)

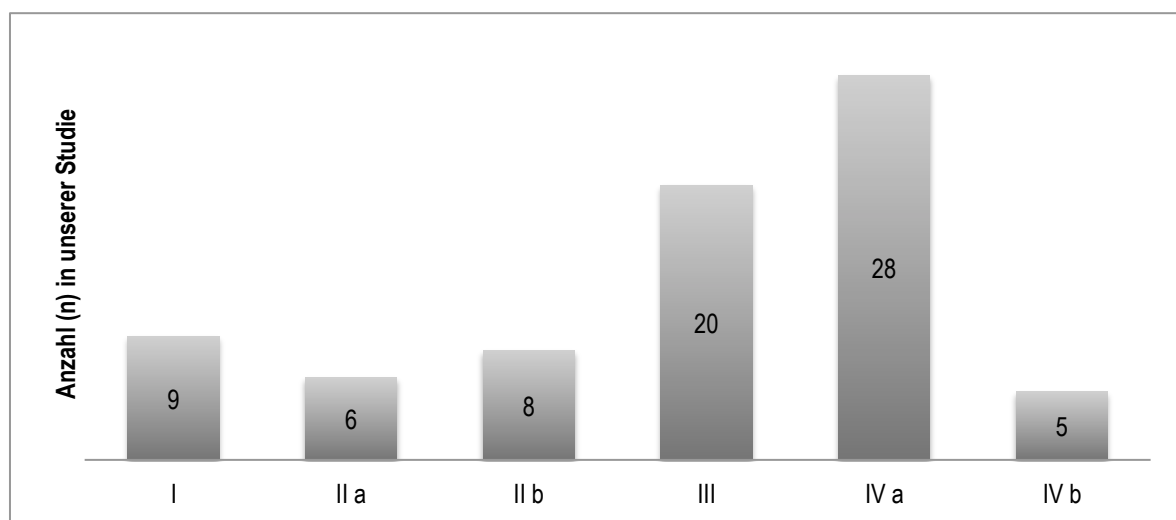


Abbildung 17: Verteilung der klinischen Masaoka-Koga Stadien in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum

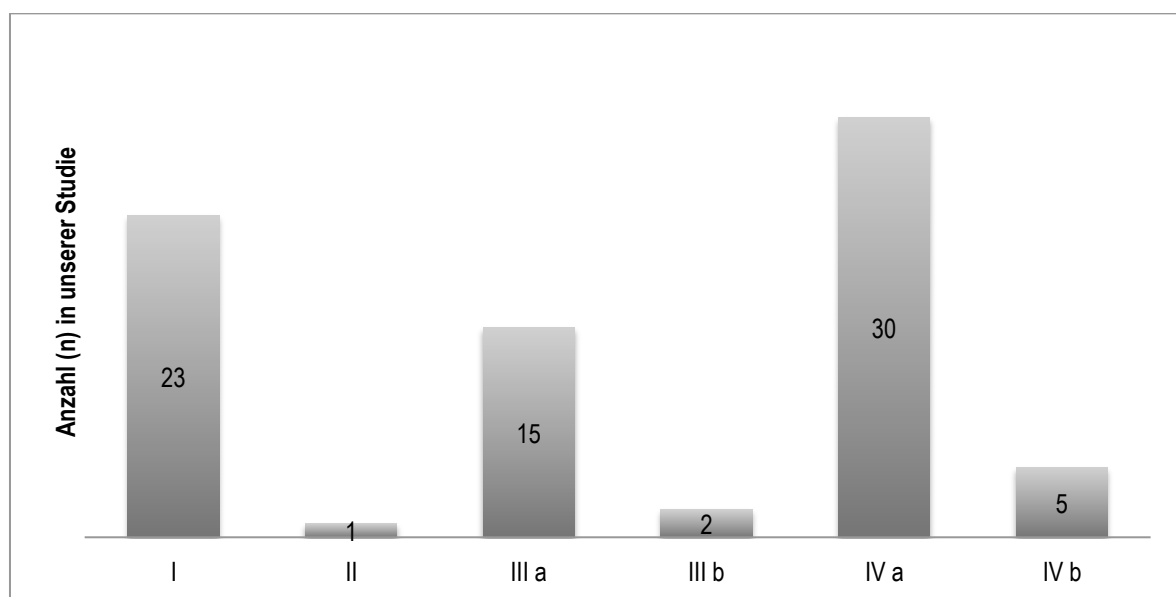


Abbildung 18: Verteilung der klinischen Stadien nach der UICC Klassifikation in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum

Bei der Analyse der klinischen Stadien wird deutlich, dass die Verteilung bei Anwendung der Kriterien nach Masaoka-Koga von der Verteilung bei Anwendung der neuen TNM-Kriterien abweicht (Abbildung 19, Tabelle 11).

Es besteht ein massiver Anstieg der Tumore im UICC Stadium I um den Faktor 2,6 ($n_{\text{Masaoka}} = 9$, $n_{\text{UICC}} = 23$).

Die Anzahl der Patienten im Stadium III reduziert sich bei der Umstellung von $n_{\text{Masaoka}} = 20$ auf $n_{\text{UICC}} = 17$. Bei einem Patienten, der dem Masaoka-Koga Stadium III zugeordnet worden war, ergab die histologische Analyse den Befall des Zwerchfells, was einem UICC Stadium II entspricht. Ein mediastinaler Lymphknotenbefall fällt in der Masaoka-Koga Klassifikation noch ins Stadium III. Im TNM-System stellt ein mediastinaler Lymphknotenbefall allerdings ein Kriterium für einen N1-Status und somit für die Zuordnung zum Stadium IVa dar. Diese Konstellation liegt bei zwei Patienten in unserer Studie vor. Aus den oben genannten Gründen erhöht sich die Anzahl der Patienten im Stadium IVa von $n_{\text{Masaoka}} = 28$ auf $n_{\text{TNM}} = 30$.

Da sich die Kriterien für das Stadium IVb (lympho- oder hämatogene Metastasen) in beiden Systemen nicht relevant unterscheiden, bleibt hier die Anzahl der zugeordneten Patienten konstant bei $n_{\text{Masaoka}} = n_{\text{TNM}} = 5$ (Tabelle 7).

Im Vergleich zu anderen großen Studien ist in unserer Beobachtungsgruppe der Anteil an Tumoren in weiter fortgeschrittenen Masaoka-Koga Stadien deutlich erhöht. Der Anteil der Patienten im Stadium I betrug in unserer Studie 11,8% während der Anteil in anderen großen Studien meist über 40% lag. Dagegen lag der Anteil an Patienten im Stadium IVa oder IVb in unserer Studie bei 43,4 und in anderen Studien meist bei weniger als 15% (Abbildung 20).

Auch bei Anwendung der TNM Kriterien zeigt sich in unserer Beobachtungsgruppe ein überdurchschnittlich hoher Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien. Während sich in der Datenbank der ITMIG/IASLC, auf der die TNM Klassifikation basiert, 81,5% der Patienten im Stadium I befinden, liegt in unserer Beobachtungsgruppe dieser Anteil deutlich niedriger, bei 30,3% [51]. In unserer Beobachtungsgruppe ist stattdessen der Anteil von Patienten in metastasierten Stadien (Stadium IVa und IVb) mit 42,1% deutlich höher, als in der ITMIG Datenbank (5,3%; Abbildung 21)

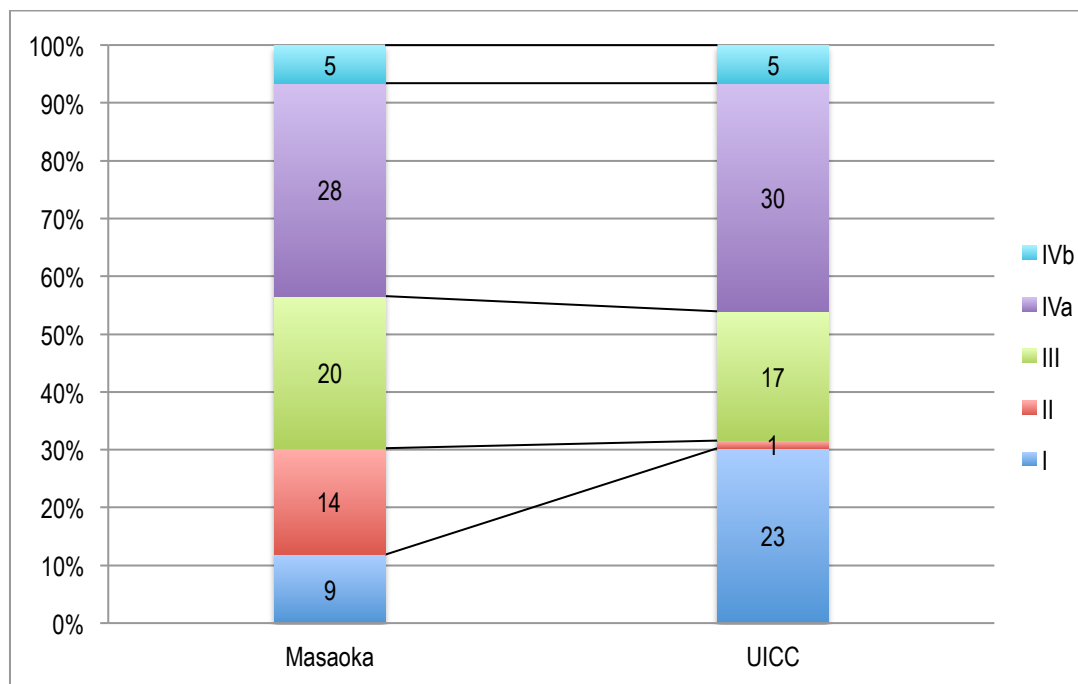


Abbildung 19: Veränderungen in der Verteilung der klinischen Stadien in unserer Beobachtungsgruppe bei Anwendung der Masaoka-Koga sowie der neuen TNM Kriterien

Tabelle 11: Vergleich der Verteilung der klinischen Stadien nach Masaoka-Koga und TNM in unserer Beobachtungsgruppe

	Masaoka-Koga					
	I	II a	II b	III	IV a	IV b
TNM						
I	9	6	8			
II				1		
III a				15		
III b				2		
IV a				2	28	
IV b						5

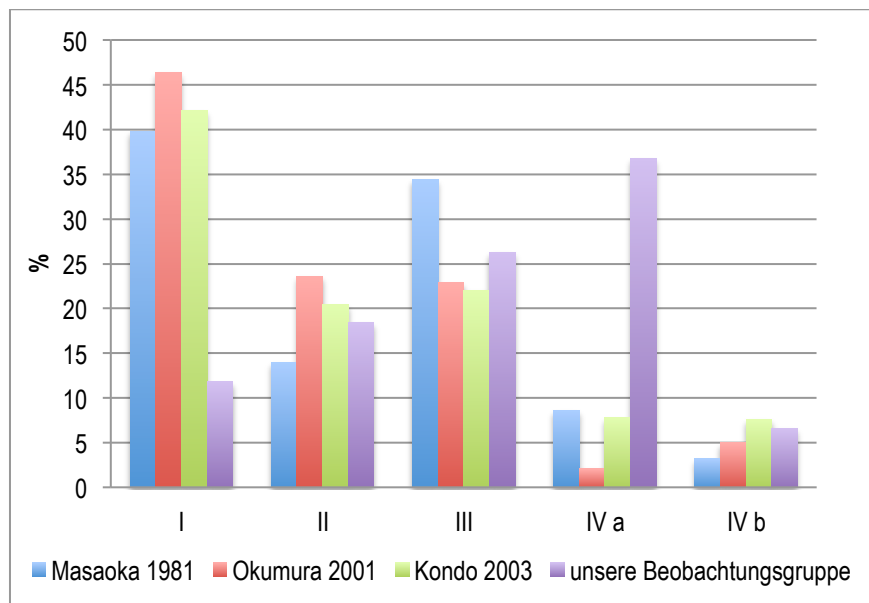


Abbildung 20: Verteilung der Masaoka-Koga Stadien im Vergleich zwischen den Arbeiten von Masaoka 1981, Okumura et al 2001, Kondo et al 2003 und unserer Beobachtungsgruppe [32,61,62]

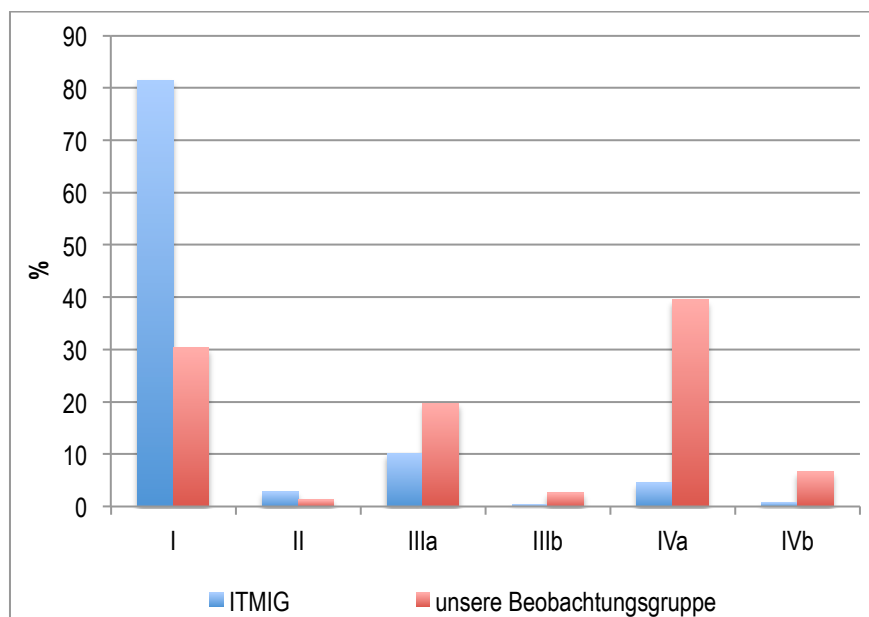


Abbildung 21: Vergleich der Verteilung der neuen UICC Stadien in der Datenbank der ITMIG und unserer Beobachtungsgruppe [47,63]

4.3 Operative Verfahren und Komplikationen

Tabelle 12: Operative Verfahren bezogen auf 76 Patienten bei Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum

OP einzeitig (n;%)		68	(89,5)
OP zweizeitig (n;%)		8	(10,5)
Sternotomie/ Thymektomie (n;%)		61	(80,3)
Resektion der Pleura (n;%)		44	(57,9)
Perikard (n;%)	Resektion	35	(46,1)
	Rekonstruktion	18	(23,7)
Zwerchfell (n;%)	Resektion	17	(22,4)
	Patch	5	(6,6)
	Naht	3	(3,9)
Lunge (n;%)	Resektion atypisch	26	(34,2)
	Resektion anatomisch	6	(7,9)
Pleurektomie und Dekortikation (n;%)		12	(15,8)
	erweitert	10	(13,2)
Extrapleurale Pneumektomie (n;%)		3	(4,0)
HITHOC (n;%)		19	(25,0)
Intraoperative Komplikationen (n;%)		3	(4,0)
Postoperative Komplikationen (n;%)		48	(63,2)
Operative Revision (n;%)		10	(13,2)
Postoperativer Resektionsstatus (n;%)			
	R0	37	(48,7)
	R1	28	(36,8)
	R2	11	(14,5)

Von den 76 Primär-Operationen wurden acht Operationen zweizeitig geplant (Tabelle 12). Meist erfolgte der erste Eingriff anhand einer medianen Sternotomie und der zweite durch eine laterale Thorakotomie. Von den 19 Patienten, bei denen eine HITHOC erfolgte, wurden 5 zweizeitig operiert.

Eine mediane Sternotomie mit Thymektomie erfolgte bei 61 Eingriffen. Bei den Eingriffen ohne Thymektomie handelte es sich um Rezidivfälle, deren initiale Operation bereits die Entfernung des Thymus beinhaltet hatte. In einem Fall waren die Lokalisation und das Ausmaß der Tumormasse so außergewöhnlich und groß, dass man sich, entgegen des operativen Standards, für eine laterale Thorakotomie als Zugangsweg entschied.

Bei 49 Patienten war eine Resektion der mediastinalen Pleura nötig. War die Pleura multifokal vom Tumor befallen (durch mehrere Infiltrationen oder Ausstreungen), wurde zur möglichst vollständigen Entfernung aller Herde eine Dekortikation und komplette Pleurektomie durchgeführt (22 Fälle), wobei in 10 Fällen eine zusätzliche Resektion weiterer mediastinaler Organe nötig war (= erweiterte Pleurektomie / Dekortikation).

Bei 35 Patienten wurde eine Resektion des Perikards durchgeführt, da prä- oder intra-operativ der Verdacht auf eine Infiltration durch den Tumor bestand. Dieser Verdacht wurde in 32 Fällen bestätigt, sodass diese Patienten einem Masaoka-Koga Stadium III oder höher zugeordnet wurden. In 3 Fällen wurde eine Infiltration des Perikards post-operativ histologisch ausgeschlossen. Bei extensiver Resektion des Perikards wurde eine Rekonstruktion des Defekts mit einem Perikard-Patch durchgeführt, was bei 18 Operationen erforderlich war. Eine Resektion des Zwerchfells wurde bei 17 Operationen dokumentiert, die in 8 Fällen so ausgedehnt war, dass eine Rekonstruktion erfolgte. Diese wurde in 5 Fällen mit einer Zwerchfellnaht und in 3 Fällen mit Hilfe eines Patches durchgeführt.

In 33 Fällen erforderte die Tumorausdehnung eine Resektion des Lungenparenchyms. Meist versuchte man durch eine atypische Keilresektion, möglichst viel Lungengewebe zu erhalten. Nur in 6 Fällen musste eine anatomische Lappen- oder Segmentresektion erfolgen.

Bei 24 Patienten (28,6%) wurde nach der chirurgischen Resektion des Tumors zusätzlich eine HITHOC durchgeführt, 22 Patienten wurden pleurektomiert und bei 3 Patienten war eine extrapleurale Pneumektomie nötig.

Nach 37 Eingriffen wurde ein R0-Status histologisch bestätigt. In 28 Fällen verblieb trotz makroskopisch kompletter Resektion histologisches Tumorgewebe (R1) und in 11 Fällen war aufgrund der Ausdehnung und Infiltration der Raumforderung keine makroskopisch komplette Resektion möglich (R2).

Tabelle 13: Postoperative Komplikationen von 76 Patienten bei Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum (n;(%))

Keine postoperativen Komplikationen	28	(36,8)
Operative Revision	10	(13,2)
Pleuraerguss	14	(18,4)
Pneumonie	9	(11,8)
Pneumothorax / Parenchymfistel	6	(7,9)
N. Phrenicus-Parese	9	(11,8)
Wundheilungsstörung / -infektion	6	(7,9)
Chylothorax / Seropneumothorax	5	(6,6)
Blutung / Hämatothorax	5	(6,6)
Respiratorische Insuffizienz	1	(1,3)
(Post-Pneumektomie-)Pleuraempyem	2	(2,6)
Nierenversagen	3	(3,9)
Thrombose / Embolie	4	(5,3)
Myasthene Krise	1	(1,3)
Andere postoperative Komplikationen	8	(10,5)

Bei den beobachteten Operationen kam es selten zu postoperativen Komplikationen, die eine operative Revision erforderlich machten. Dabei handelte es sich in drei Fällen um einen Hämato- bzw Chylothorax, in drei Fällen um ein Pleuraempyem und in einem Fall um den Ausriss des Zwerchfellpatches.

Bei einem Patienten stellten sich nach einer komplizierten Primäroperation mit sehr ausgedehntem Tumorbefund postoperativ mediastinale Nachblutungen ein, die trotz einer Tracheotomie und Re-Thorakotomie im weiteren Verlauf zum Multiorganversagen und Exitus letalis führten.

4.4 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen

4.4.1 Überlebensanalysen

In der Kaplan-Meier-Analyse betrug das 5-Jahres-Überleben zum Follow-up-Zeitpunkt für alle Patienten 72,7%. Weniger als 8% verstarben innerhalb eines Jahres nach der Operation (Tabelle 14, Abbildung 22).

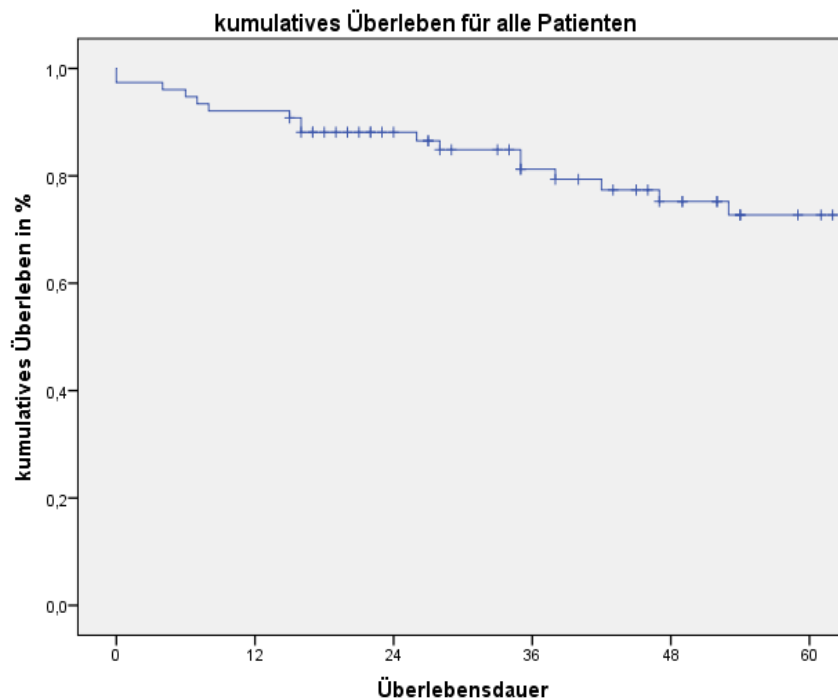


Abbildung 22: Kumulatives Überleben für alle Patienten

Tabelle 14: Kumulatives Überleben für alle Patienten

	Überleben in %
1-Jahres-Überleben	92,1
2-Jahres-Überleben	88,1
3-Jahres-Überleben	81,2
5-Jahres-Überleben	72,7

Überleben nach Masaoka-Koga Stadium

Betrachtet man das Überleben der Patienten anhand ihres klinischen Masaoka-Koga Stadiums, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Der Log-rank-Test ist mit einem p-Wert von 0,175 nicht statistisch signifikant und die Anzahl von Patienten in den einzelnen Untergruppen ist zu gering, um aussagekräftige Schlüsse zu ziehen (Tabelle 15, Abbildung 23).

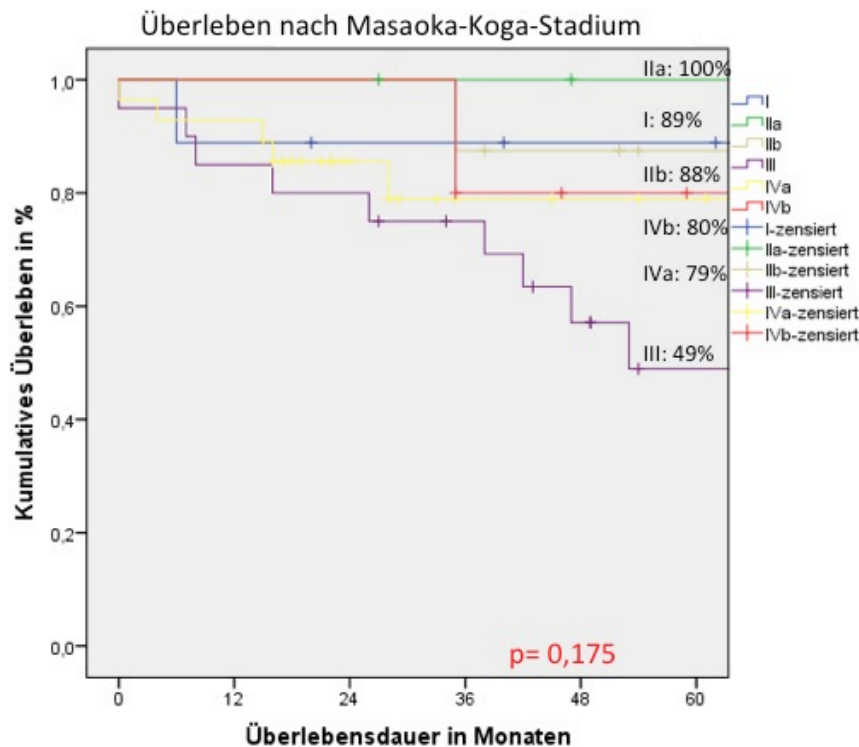


Abbildung 23: Überleben nach Masaoka-Koga Stadien

Tabelle 15: Überleben nach Masaoka-Koga-Stadium in %

	I (n=9)	IIa (n=6)	IIb (n=8)	III (n=20)	IVa (n=28)	IVb (n=5)
1-Jahres-Überleben	88,9	100	87,5	85,0	92,9	100
2-Jahres-Überleben	88,9	100	87,5	80,0	85,6	100
3-Jahres-Überleben	88,9	100	87,5	75,0	79,0	80,0
5-Jahres-Überleben	88,9	100	87,5	49,0	79,0	80,0

Tabelle 16: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach Masaoka-Koga Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)

	HR (CI)	P-Wert
I	1,000	0,508
IIa	0,000	0,958
IIb	0,982 (0,061 – 15,735)	0,990
III	4,499 (0,569 – 35,591)	0,154
IVa	2,315 (0,268 -20,003)	0,445
IVb	3,473 (0,314 – 38,443)	0,310

Bei der Analyse des Hazard Ratio, gemessen am Masaoka-Koga Stadium, erhöht sich tendenziell das Risiko für das Versterben des Patienten proportional zum Stadium. Das Risiko für das Eintreten des Todes in Bezug auf das Masaoka-Koga Stadium I ist ab dem Stadium III deutlich erhöht (Tabelle 16). Obwohl keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,177) nachweisbar ist, kann postuliert werden, dass

das Masaoka-Koga Stadium ein prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten ist.

Eindeutigere Ergebnisse erhält man bei der Zusammenfassung einiger Masaoka-Koga Stadien (Abbildung 24). Im Folgenden wurden die klinischen Stadien zusammengefasst in Anfangsstadien (I, IIa, IIb), lokale Tumordinfiltration (Stadium III) sowie pleurale Aussaat oder Fernmetastasierung (Stadium IVa, IVb). Diese Unterteilung erreicht im Log-rank-Test einen p-Wert von 0,028 und ist somit statistisch signifikant. Die statistische Auswertung ergab ein 5-Jahres-Überleben von 90,9% in den Anfangsstadien (Tabelle 17). Das 5-Jahres-Überleben war im Stadium III (49%) schlechter als in den metastasierten Stadien (77%).

Tabelle 17: Überleben nach zusammengefassten Masaoka-Koga Stadien in %

	I, II (n=23)	III (n=20)	IV (n=33)
1-Jahres-Überleben	95,7	85,0	93,9
2-Jahres-Überleben	95,7	80,0	87,8
3-Jahres-Überleben	90,9	75,0	77,0
5-Jahres-Überleben	90,9	49,0	77,0

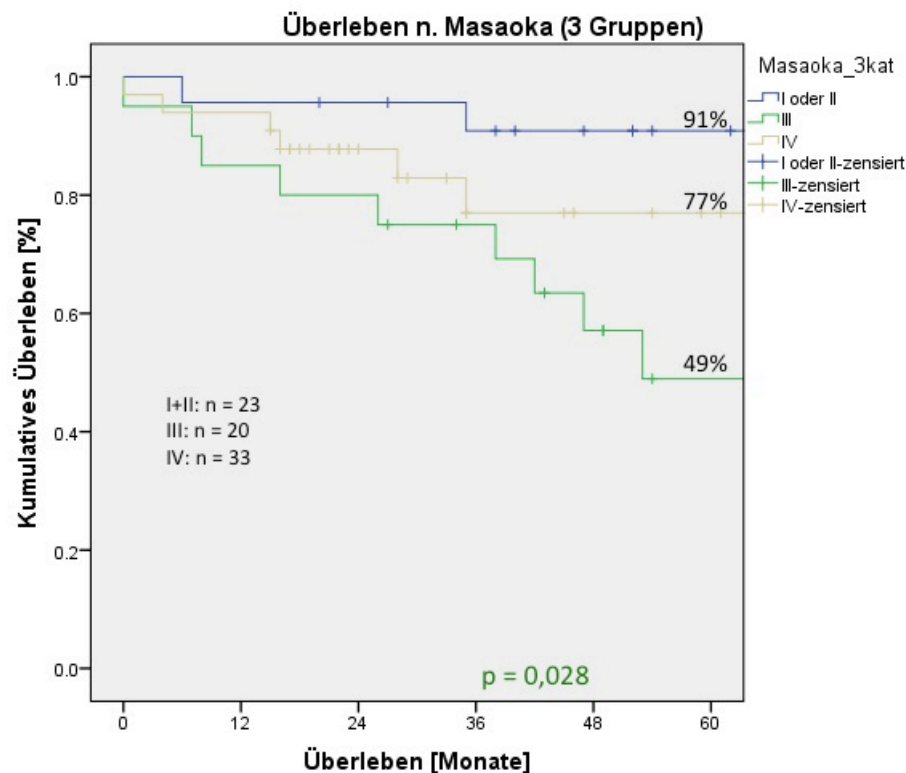


Abbildung 24: Überleben nach Masaoka-Koga in 3 Gruppen

Auch für diese Unterteilung wurde die Cox-Regressions-Überlebensanalyse durchgeführt, welche statistische Signifikanz (p-Wert: 0,028) und eine proportionale Erhöhung des Risikos für das Eintreten des Todes mit dem Masaoka-Koga-Stadium aufwies (Tabelle 18). Das Hazard Ratio war für das Stadium III 6,4-fach erhöht und für das Stadium IV 3,6-fach, jeweils im Vergleich zu den Anfangsstadien.

Tabelle 18: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach zusammengefassten Masaoka-Koga Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)

	HR (CI)	P-Wert
I, II	1,000	0,054
III	6,379 (1,375 – 29,590)	0,018
IV	3,636 (0,748 – 17,670)	0,109

Überleben nach UICC Stadium

Die Untersuchung des Überlebens in Bezug auf die UICC Stadien ergibt im Gegensatz zu den Masaoka-Koga-Stadien im Log-rank-Test einen p-Wert mit statistischer Signifikanz ($p < 0,001$; Abbildung 25). Das 5-Jahres-Überleben war am besten im Stadium II, in dem sich in unserer Beobachtungsgruppe allerdings nur ein einziger Patient befand, der zum Follow-up Zeitpunkt 37 Monate seit der chirurgischen Sanierung überlebt hatte. Danach folgte das UICC Stadium I mit 90,9% (Tabelle 19). Die beiden Patienten im UICC Stadium IIIb verstarben beide innerhalb von 24 Monaten nach der Operation, während die Patienten in den metastasierten Stadien ein höheres 5-Jahres Überleben aufwiesen (5-Jahres-Überleben = 71,3% im Stadium IVa bzw. 80,0% im Stadium IVb).

Auch das Hazard Ratio wurde für die einzelnen UICC Stadien in Bezug auf das Stadium I errechnet, wies statistische Signifikanz (p-Wert $< 0,001$) auf und war in den fortgeschrittenen Tumorstadien (III, IV) deutlich erhöht (Tabelle 20).

Tabelle 19: Überleben nach UICC Stadien in %

	I (n=23)	II (n=1)	IIIa (n=15)	IIIb (n=2)	IVa (n=30)	IVb (n=5)
1-Jahres-Überleben	95,7	100	93,3	50,0	90,0	100
2-Jahres-Überleben	95,7	100	93,3	0	83,2	100
3-Jahres-Überleben	90,9	100	93,3	0	71,3	80,0
5-Jahres-Überleben	90,9		60,0	0	71,3	80,0

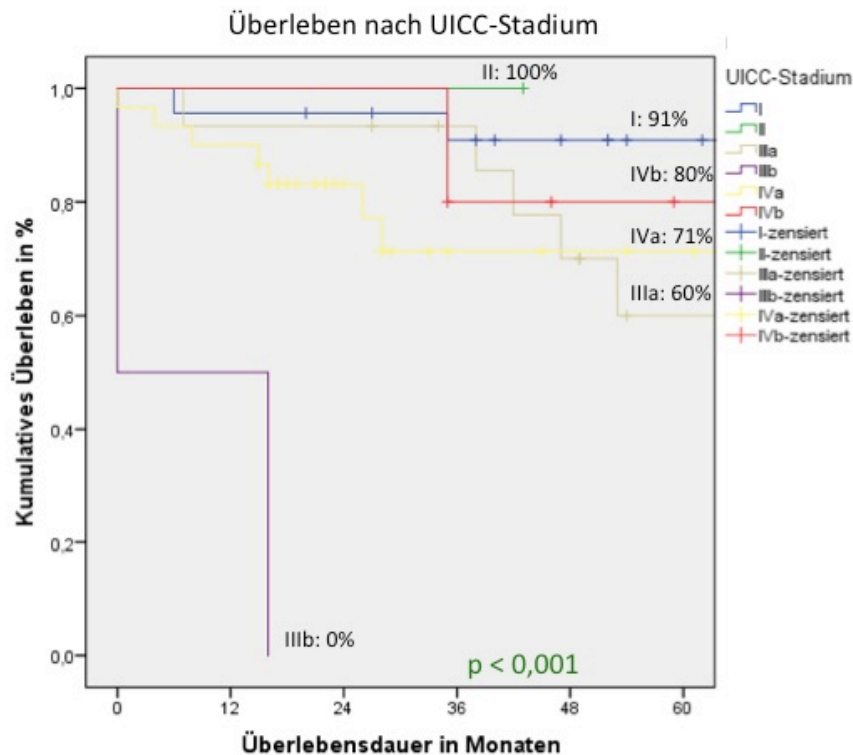


Abbildung 25: Überleben nach UICC Stadien

Tabelle 20: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach UICC Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)

	HR (CI)	P-Wert
I	1,000	0,11
II	0,000	0,987
IIIa	4,085 (0,792 – 21,071)	0,093
IIIb	57,250 (7,136 – 459,328)	0,000
IVa	4,738 (0,968 – 23,199)	0,055
IVb	4,972 (0,689 – 35,420)	0,109

Überleben nach histologischem Subtyp

In unserer Studie wurde auch das Überleben der Patienten in Bezug auf den histologischen Subtyp nach WHO untersucht (Abbildung 26). Dabei war eine deutliche Abnahme des kumulativen Überlebens bei zunehmend malignem histologischem Subtyp erkennbar, obwohl im Log-rank-Test keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte (p-Wert = 0,464). Während beim histologischen Subtyp A das 5-Jahres-Überleben noch 100% betrug, sank es im Typ C auf 50% (Tabelle 21).

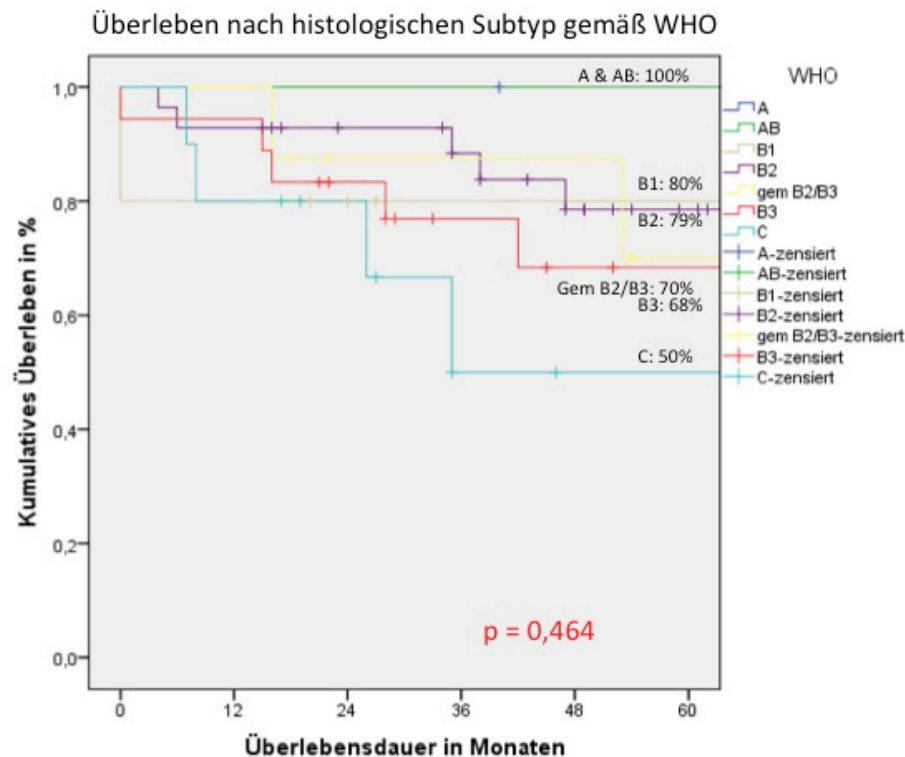


Abbildung 26: Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO

Tabelle 21: Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO

	A (n=2)	AB (n=5)	B1 (n=5)	B2 (n=28)	B2/B3 (n=8)	B3 (n=18)	C (n=10)
1-Jahres-Überleben	100	100	80,0	92,9	100	94,4	80,0
2-Jahres-Überleben	100	100	80,0	92,9	87,5	83,3	80,0
3-Jahres-Überleben	100	100	80,0	88,4	87,5	76,9	50,0
5-Jahres-Überleben	100	100	80,0	78,5	70,0	68,4	50,0

4.4.2 Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben wurde für alle Patienten berechnet, bei denen postoperativ eine komplette Tumorfreiheit festgestellt worden war (R0; n=37). Nach fünf Jahren waren 78,9% der Patienten noch rezidivfrei (Tabelle 22, Abbildung 27). Aufgrund der geringen Fallzahl wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt.

Tabelle 22: Rezidivfreies Überleben in %

1-Jahres-Überleben	97,1
2-Jahres-Überleben	91,4
3-Jahres-Überleben	82,2
5-Jahres-Überleben	78,9

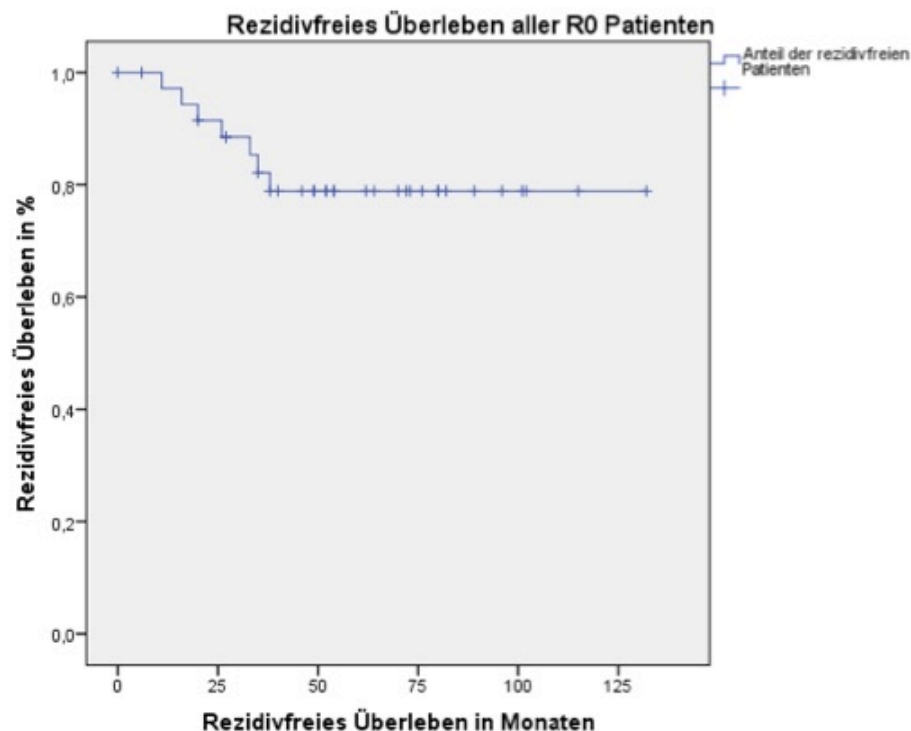


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben aller R0 Patienten

Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadium

Bei der Untersuchung des rezidivfreien Intervalls anhand des klinischen Masaoka-Koga Stadiums lässt sich in der Kaplan-Meier-Analyse aufgrund der kleinen Stichprobe keine eindeutige Tendenz feststellen. Der Log-rank-Test war mit einem p-Wert von 0,067 nicht statistisch signifikant. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben war im Stadium IIa und IIb am höchsten (100,0%) und im Stadium III am niedrigsten (46,9%). Ein geringes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben weisen auch Patienten im Stadium III auf (46,9%), während Patienten im Stadium IVa deutlich bessere Werte erzielen (60%; Tabelle 23, Abbildung 28). Im Stadium IVb befand sich nur ein Patient, der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung seit 46 Monaten rezidivfrei war.

Tabelle 23: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadium in %

	I (n=9)	IIa (n=5)	IIb (n=8)	III (n=8)	IVa (n=6)	IVb (n=1)
1-Jahres-Überleben	100	100	100	100	80,0	100
2-Jahresüberleben	100	100	100	75,0	80,0	100
3-Jahresüberleben	85,7	100	100	62,5	60,0	100
5-Jahresüberleben	85,7	100	100	46,9	60,0	

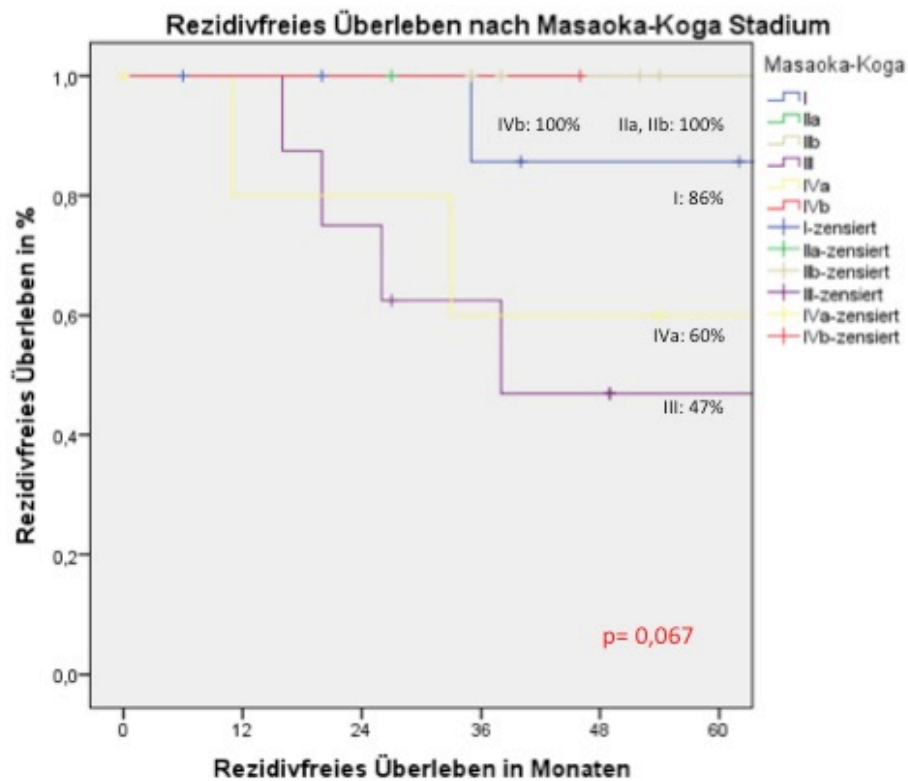


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadium

Man erzielt deutlichere Ergebnisse bei der Zusammenfassung der klinischen Stadien in drei Gruppen: Anfangsstadien (I, IIa, IIb), lokale Infiltration (III), separate Absiedlungen (IVa, IVb). Wenn man mit diesen Gruppen eine Kaplan-Meier-Analyse durchführt, erreicht man einen statistisch signifikanten p-Wert (0,011). Es zeigt sich, dass in den Anfangsstadien nach 5 Jahren der höchste Anteil an Patienten noch rezidivfrei ist (94,7%). Auffällig ist das deutlich bessere rezidivfreie 5-Jahres-Überleben in den metastasierten Stadien (66,7%) im Vergleich zu den lokal infiltrativen Stadien (46,9%; Tabelle 24, Abbildung 29)

Tabelle 24: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadien in drei Gruppen

	I,II (n=22)	III (n=8)	IV (n=7)
1-Jahres-Überleben	100	100	83,3
2-Jahres-Überleben	100	75,0	83,3
3-Jahres-Überleben	94,7	62,5	66,7
5-Jahres-Überleben	94,7	46,9	66,7

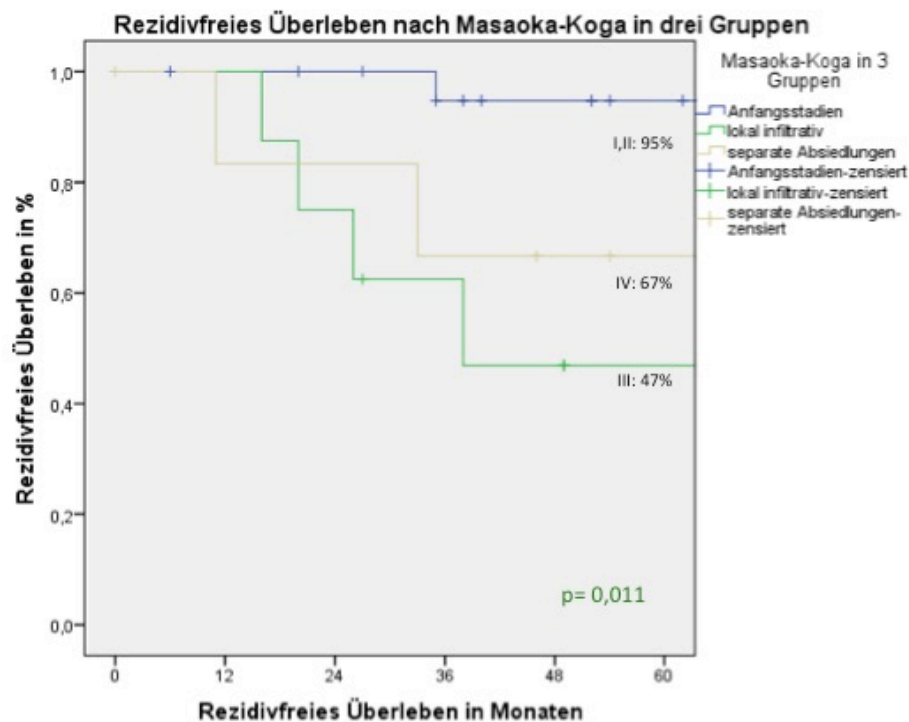


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadien in drei Gruppen

Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium

Die statistische Untersuchung bezüglich der Rezidivfreiheit liefert bei Anwendung der neuen UICC Stadien besser auswertbare Ergebnisse. Die Kaplan-Meier-Analyse ist mit einem p-Wert von $<0,001$ statistisch signifikant, und es lässt sich ein Trend erkennen, der den Stadien proportional folgt (Tabelle 25, Abbildung 30). Während das Stadium I nach 5 Jahren die höchste Rate an rezidivfreien Patienten aufweist (94,7%), erkrankten in den fortgeschrittenen Stadien mehr Patienten innerhalb von 5 Jahren an einem Rezidiv. Auffällig waren wieder deutlich bessere Werte im Stadium IVa (60%) im Vergleich zum Stadium IIIa und IIIb (53,6%, 0%).

Tabelle 25: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium

	I (n=22)	IIIa (n=7)	IIIb (n=1)	IVa (n=6)	IVb (n=1)
1-Jahres-Überleben	100	100	100	80,0	100
2-Jahres-Überleben	100	85,7	0	80,0	100
3-Jahres-Überleben	94,7	71,4	0	60,0	100
5-Jahres-Überleben	94,7	53,6	0	60,0	

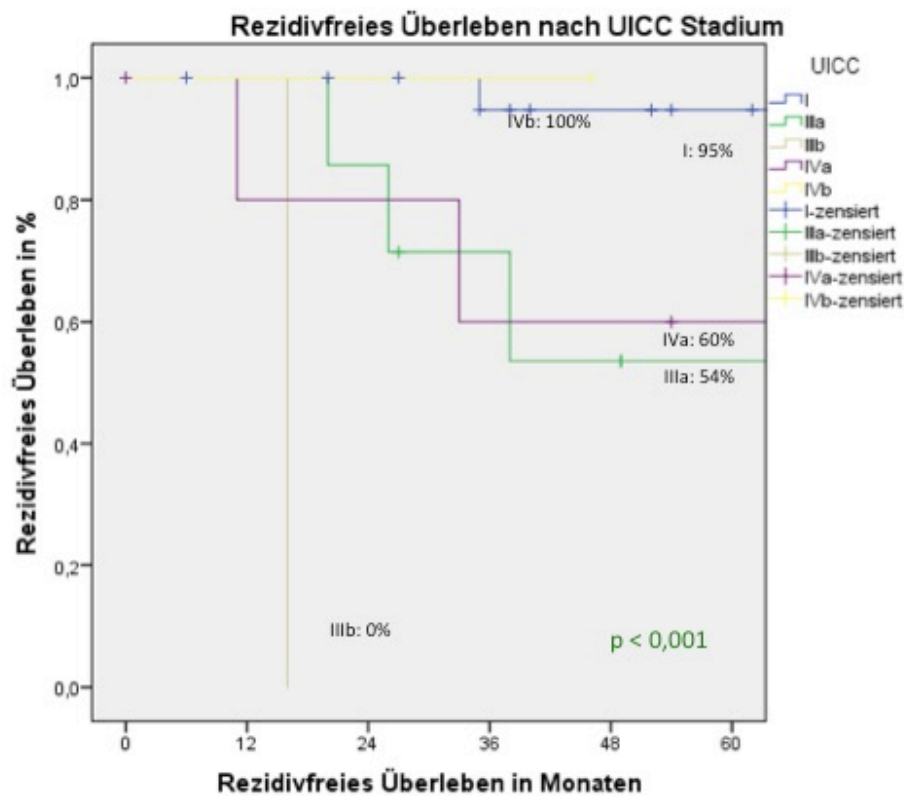


Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium

Fasst man die UICC Stadien in drei Gruppen zusammen (Anfangsstadien: I und II, lokale Infiltration: IIIa und IIIb, separate Absiedlungen: IVa und IVb), zeigt sich das höchste rezidivfreie Überleben in den Anfangsstadien (94,7%). Darauf folgen die metastasierten Stadien (66,7%), während die lokal infiltrativen Stadien das schlechteste 5-Jahres-Überleben aufweisen (46,9%; Tabelle 26, Abbildung 31). Die Auswertung war mit einem p-Wert von 0,011 statistisch signifikant.

Tabelle 26: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadien in drei Gruppen

	I,II (n=22)	III (n=8)	IV (n=7)
1-Jahres-Überleben	100	100	83,3
2-Jahres-Überleben	100	87,5	83,3
3-Jahres-Überleben	94,7	62,5	66,7
5-Jahres-Überleben	94,7	46,9	66,7

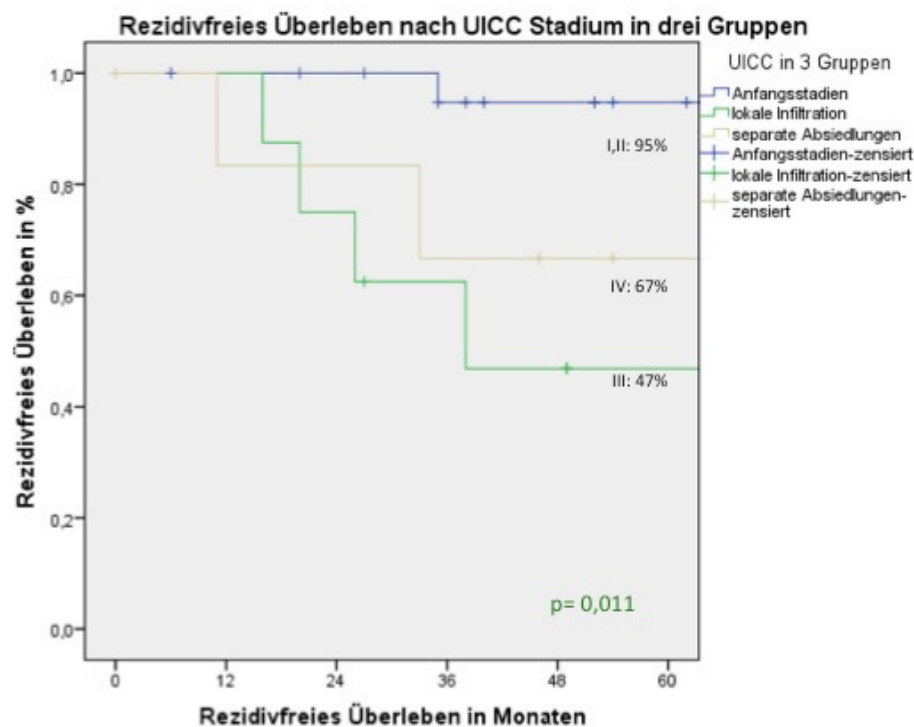


Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadien in drei Gruppen

Rezidivfreies Überleben nach histologischem Subtyp

Neben dem Einfluss der klinischen Stadien auf das rezidivfreie Überleben wurde auch der Einfluss des histologischen Subtyps untersucht. Die statistischen Untersuchungen waren nicht signifikant ($p = 0,315$) und es ließ sich keine eindeutige Tendenz der Ergebnisse feststellen (Tabelle 27, Abbildung 32).

Tabelle 27: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO

	A (n=2)	AB (n=5)	B1 (n=4)	B2 (n=14)	B2/B3 (n=2)	B3 (n=7)	C (n=3)
1-Jahres-Überleben	100	100	100	100	100	85,7	100
2-Jahres-Überleben	100	100	100	100	100	57,1	100
3-Jahres-Überleben	100	80,0	100	100	50,0	57,1	50,0
5-Jahres-Überleben		80,0	100	91,7		57,1	

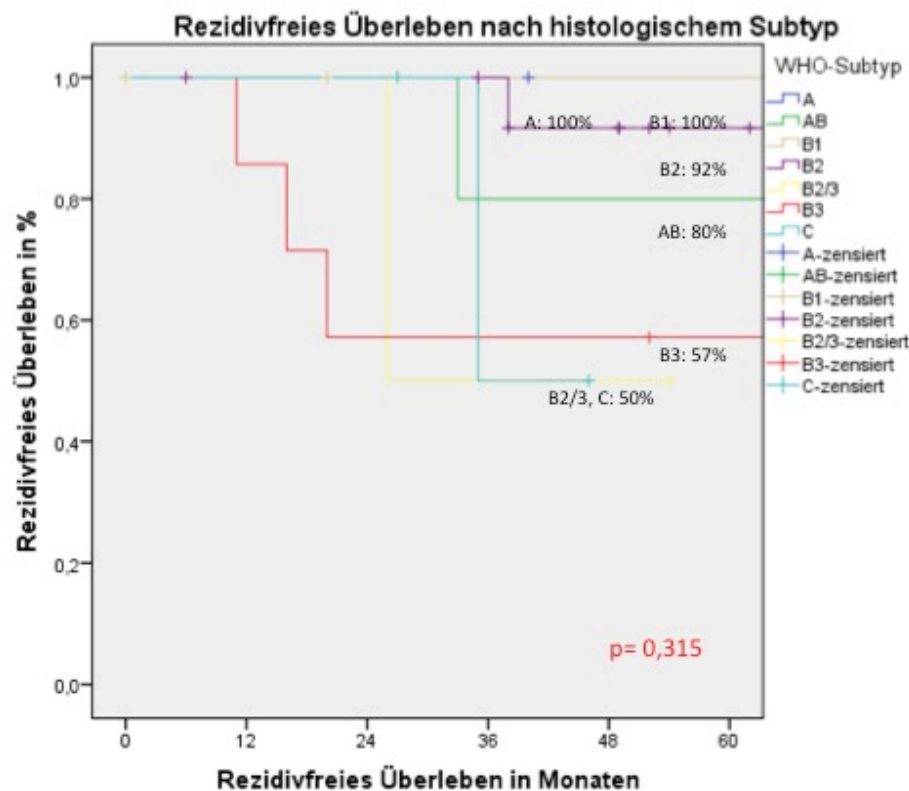


Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Subtyp

4.5 Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa

Die Hälfte der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa kam bereits mit einem Rezidiv in unser Zentrum. Bei der anderen Hälfte wurde bei der Erstdiagnose der malignen Raumforderung des Thymus bereits ein Masaoka-Koga Stadium IVa festgestellt. Auffällig ist ein relativ großer Anteil der bösartigeren Subtypen B3 und C (39,3%), während nur ein Patient den Subtyp AB aufweist (3,6%) und kein Patient den Subtyp A (Tabelle 28).

Das Masaoka-Koga Stadium IVa beinhaltet definitionsgemäß pleurale Absiedlungen des Tumors. Deshalb wurde bei 19 Patienten (67,9%) neben einer Tumoresektion eine additive HITHOC durchgeführt. Postoperativ wurde bei sechs Patienten eine komplette Resektion des Tumors festgestellt (R0-Resektionsstatus), bei 17 Patienten waren noch mikroskopische Tumorreste vorhanden (R1-Resektionsstatus) und bei fünf Patienten konnte der Tumor auch makroskopisch nicht vollständig reseziert werden (Tabelle 29).

Tabelle 28: Verteilung der histologischen Subtypen bei Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa

	AB	B1	B2	Gem B2/B3	B3	C
n	1	2	10	4	9	2
%	3,6	7,1	35,7	14,3	32,1	7,1

Tabelle 29: Postoperativer Resektionsstatus bei Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa

	R0	R1	R2
n	6	17	5
%	21,4	60,7	17,9

Bei der statistischen Auswertung der Kaplan-Meier-Analyse konnte ein geringer Überlebensvorteil der Patienten festgestellt werden, die eine HITHOC Therapie erhalten hatten (Tabelle 30, Abbildung 33), allerdings war der p-Wert von 0,672 nicht statistisch signifikant.

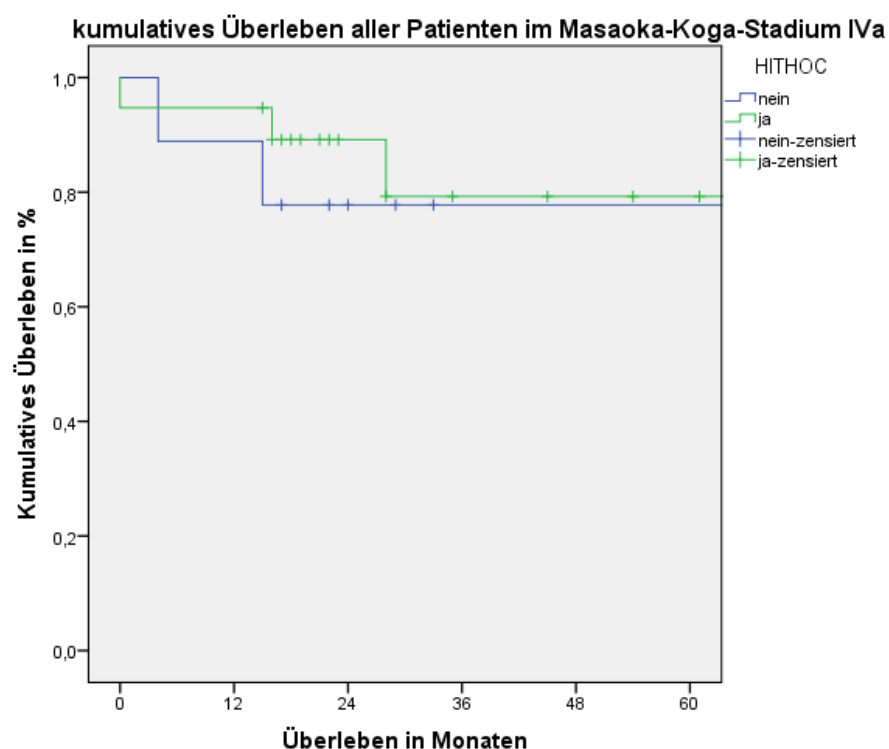


Abbildung 33: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach HITHOC Therapie

Bezüglich der Unterscheidung zwischen initialem Rezidiv und Primärtumor wurde in der Kaplan-Meier-Analyse ein langfristiger Überlebensvorteil der Patienten festgestellt, deren Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon im Stadium Iva diagnostiziert worden war (p-Wert = 0,616; Tabelle 31).

Tabelle 30: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach HITHOC in %

	Mit HITHOC	Ohne HITHOC
1-Jahres-Überleben	89,2	88,9
2-Jahres-Überleben	79,3	77,8
3-Jahres-Überleben	79,3	77,8
5-Jahres-Überleben	79,3	77,8

Tabelle 31: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach Primärtumor oder pleuralem Rezidiv in %

	Primärtumor IVa	pleurales Rezidiv
1-Jahres-Überleben	85,7	100
2-Jahres-Überleben	78,6	92,3
3-Jahres-Überleben	78,6	76,9
5-Jahres-Überleben	78,6	76,9

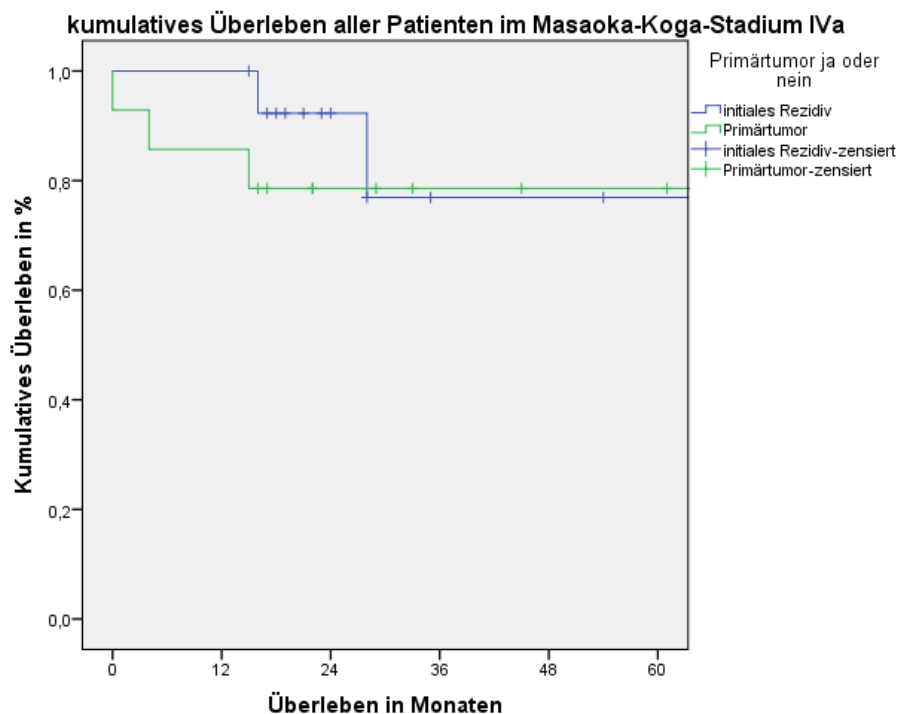


Abbildung 34: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga-Stadium IVa nach Primärtumor oder initialem Rezidiv

4.6 Rezidive während des Beobachtungszeitraums

Acht Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum eine zweite radikale operative Therapie einer malignen Raumforderung des Thymus. Nur bei zwei dieser Patienten konnte nach der ersten Operation ein R0-Resektionsstatus bestätigt werden. Auffällig war, dass sich alle Patienten in fortgeschrittenen klinischen (Masaoka-Koga III, IVa, IVb) und histologischen (B2, B3, gemischt B2/B3, C) Stadien befanden. Am häufigsten trat ein pleurales Rezidiv mit 62,5% auf. Die Resektion erfolgte gemäß der Tumorausdehnung, konnte aber nur in 37,5% komplett (=R0) erreicht werden. Das

mittlere Überleben nach der Rezidiv-Operation betrug 33,5 Monate. Die vollständigen Daten sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

Tabelle 32: Daten der Rezidiv-Operationen im Beobachtungszeitraum

Geschlecht (n)	Männlich	0	
	Weiblich	8	
Alter bei OP [Jahre]	Mittelwert (Range)	53,6	(38 - 68)
	Standardabweichung	10,8	
Klinikaufenthalt [Tage]	Mittelwert (Range)	21,4	(9 - 65)
Tumorart (n)	Mediastinales Rezidiv	2	
	Pleurales Rezidiv	5	
	Lymphknotenmetastase	1	
WHO Klassifikation (n)	B2	2	
	B3	4	
	Gemischt B2/B3	1	
	C	1	
	Switch	3	
Masaoka-Koga Klass. (n)	III	1	
	IVa	5	
	IVb	2	
UICC Klass. (n)	IIIb	1	
	IVa	5	
	IVb	2	
Operative Verfahren			
Pleurektomie und Dekortikation (n)		2	
	erweitert	3	
Extrapleurale Pneumektomie (n)		0	
HITHOC (n)		5	
Operative Revision (n)		1	
Postoperativer Resektionsstatus (n)			
	R0	3	
	R1	5	
	R2	0	
30-Tage-Letalität nach OP (n;%)		0	(0)
90-Tage-Letalität nach OP (n;%)		0	(0)
Follow-up 3/2016 (n;%)	Tod	3	(37,5)
	Lebt ohne Rezidiv	2	(25,0)
	Lebt mit Rezidiv	3	(37,5)
	Mediastinales Rezidiv	1	(12,5%)
	Pleurales Rezidiv	2	(25,0)
	Fernmetastase	3	(37,5)
Überleben (Mon.)	Median	33,5	

5. Diskussion

Das TNM System der UICC wird für viele Tumorentitäten weltweit erfolgreich verwendet [50]. Ein Komitee der ITMIG und IASLC hat nun ein TNM System für maligne Tumoren des Thymus erarbeitet [47]. Bisher gab es kein einheitliches System zur klinischen Klassifikation von malignen Tumoren des Thymus, sodass die TNM Klassifikation für klarere Definitionen und bessere Verständigung zwischen verschiedenen Zentren sorgen soll [47]. Ziel unserer Studie war es, die UICC Klassifikation mit der bisher am häufigsten verwendeten Masaoka-Koga Klassifikation zu vergleichen, um Schlüsse auf die Anwendbarkeit im klinischen Setting und den prognostischen Wert der neuen Klassifikation ziehen zu können.

5.1 Vergleich unserer Daten mit anderen Studien

Die Verteilung der histologischen sowie klinischen Stadien in unserer Beobachtungsgruppe entspricht in weiten Teilen der Verteilung in anderen großen Studien, die sich mit malignen Tumoren des Thymus befassen [19]. Hinsichtlich der histologischen Subtypen ist in unserer Beobachtungsgruppe lediglich eine Häufung der Subtypen B2, B3 sowie Mischtyp B2/B3 entsprechend der WHO Klassifikation auffällig [24].

Die Verteilung der klinischen Stadien nach Masaoka-Koga weicht insofern von anderen Studien ab, als in unserer Beobachtungsgruppe im Vergleich zu anderen großen Studien relativ wenige Thymome im Masaoka-Koga-Stadium I vorliegen, dafür aber eine Häufung an Tumoren im fortgeschrittenen Masaoka-Koga-Stadium IVa auffällig ist [32,61,62]. Auch bei Anwendung der TNM Kriterien zeigt sich in unserer Beobachtungsgruppe ein überdurchschnittlich hoher Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien. Dies ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass unser Zentrum einen sehr großen Einzugsbereich hat und vor allem die schwierig zu therapierenden Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien von peripheren Kliniken an unser Zentrum weitergeleitet werden.

5.2 Zusammenhang zwischen Masaoka-Koga und UICC Stadien sowie histologischem Subtyp

Der Schwerpunkt unserer Studie lag auf dem Vergleich der Masaoka-Koga Klassifikation mit der UICC Klassifikation. Bei Anwendung der TNM Kriterien ist der Anteil der Tumore im Stadium I im Vergleich zur Masaoka-Koga Klassifikation sehr hoch. Grund dafür ist die Zuordnung einer Infiltration des peri-thymischen Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura zum T1-Status, der einem UICC Stadium I entspricht. In der Masaoka-Koga Klassifikation bedeutet die genannte Tumorausdehnung bereits die Zuordnung zum Stadium II. Die Zusammenfassung der Masaoka-Koga Stadien I, IIa und IIb wurde von dem Komitee der ITMIG/IASLC mit statistischen Daten gerechtfertigt [51]. Die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede im Outcome (Überleben und Rezidivfreiheit) dieser Untergruppen [51]. Deshalb wurden diese Stadien in der neuen Klassifikation aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammengefasst. Auch in unserer Beobachtungsgruppe zeigt sich in den Kaplan-Meier Analysen keine verkürzte Überlebenszeit für Patienten im Masaoka-Koga Stadium IIa oder IIb im Vergleich zum Stadium I. Auch bezüglich der Resektabilität besteht in unserer Beobachtungsgruppe kein Unterschied zwischen den Masaoka-Koga Stadien I, IIa und IIb. Nur ein Patient aus allen drei Stadien konnte nicht R0 reseziert werden. Da sich weder Outcome noch die Resektabilität der Masaoka-Koga Stadien I, IIa und IIb signifikant unterscheiden, scheint die Zusammenfassung zum T1 Stadium gerechtfertigt und vereinfacht die klinische Klassifikation. Ob sich diese Maßnahme bewährt, muss in weiteren prospektiven Studien verfolgt und analysiert werden.

Auch bei den lokal infiltrativen Stadien lassen sich Verschiebungen durch die Anwendung der unterschiedlichen Kriterien feststellen. Während ein mediastinaler Lymphknotenbefall einem Masaoka-Koga Stadium III entspricht, fällt er im TNM System in die Kategorie N1. Dies ist ein Kriterium für die Zuordnung ins Stadium IVa der UICC Klassifikation, in welcher dem Lymphknotenbefall eine größere Bedeutung zukommt. Weiterhin fällt bei der Verteilung der TNM-Kriterien auf, dass nur bei sechs Patienten ein zuverlässiger positiver Lymphknotenstatus erhoben werden konnte, da eine systematische Lymphknotendisektion bisher nicht zu der operativen Standardtherapie bei Thymomen gehörte [53]. Die ITMIG/IASLC Experten definierten spezifische anatomische Regionen zur eindeutigen und universalen Identifizierung befallener Lymphknoten [53]. Diese Definitionen bieten eine Grundlage für die

Kommunikation zwischen verschiedenen Zentren sowie für weitere Forschung bezüglich neuer therapeutischer und prognostischer Verfahren. Bisher gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien zur Dissektion von Lymphknoten bei Thymomen, da der prognostische Einfluss von Ausmaß und Lokalisation befallener mediastinaler Lymphknoten noch nicht endgültig geklärt ist und in weiteren Studien eruiert werden muss. Die ITMIG regt allerdings bereits jetzt die Dissektion von Lymphknoten der vorderen Region an, wenn es sich um ein lokal infiltratives Thymom handelt (Masaoka-Koga Stadium III, IVa) [53]. Beim Vorliegen eines Thymuskarzinoms (WHO Subtyp C) empfiehlt sie eine komplette Ausräumung der vorderen und tiefen Lymphknotenregion [53].

Wachstumsmuster und Lokation von Thymomen bedingen häufig eine Infiltration der mediastinalen Pleura und machen eine partielle Resektion oder eine Dekortikation mit kompletter Pleurektomie erforderlich [17]. Laut Definitionen der ITMIG/IASLC entspricht eine Infiltration der mediastinalen Pleura einem Masaoka-Koga-Stadium IIb und einem UICC Stadium I (T1bN0M0), sodass alle Patienten in den genannten Stadien einer Resektion der Pleura unterzogen werden sollten [39,51].

In den Stadien IVa und IVb gibt es kaum Unterschiede in den Kriterien von Masaoka-Koga und UICC, sodass sich hier kaum Veränderungen in der Verteilung feststellen lassen [32,51,52]. Nur die bereits oben genannte Zuordnung eines mediastinalen Lymphknotenbefalls zum UICC Stadium IVa führt zu einer Veränderung in der Verteilung.

Die angesprochenen neuen Definitionen und Empfehlungen werden sicherlich Auswirkungen auf die operativen Verfahren in der Therapie von malignen Tumoren des Thymus haben.

5.3 Interpretation der Überlebens- und Rezidivstatistik

Das Masaoka-Koga Stadium wurde in mehreren Studien als prognostischer Faktor für das Überleben und die Rezidivfreiheit der Patienten mit Thymom oder Thymuskarzinom etabliert [18]. Ziel meiner Studie war es, zu untersuchen, ob sich für die TNM-Klassifikation der UICC möglicherweise ähnliche Aussagen treffen lassen. Trotz vieler statistisch nicht signifikanter Ergebnisse lassen sich in den Kaplan-Meier-Analysen Tendenzen erkennen, die bedacht und weiter untersucht werden sollten.

Das 5-Jahres-Überleben aller Patienten unserer Beobachtungsgruppe beträgt 72,7% und das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben liegt bei 78,9%. Diese Werte sind als positiv zu bewerten, vor allem im Hinblick auf den hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien in unserer Beobachtungsgruppe. Das Gesamtüberleben der Patienten in der ITMIG/IASLC Studie lag zwar höher, allerdings war auch der Anteil an Stadium I Tumoren deutlich höher als in unserer Beobachtungsgruppe. Außerdem verwertete die ITMIG/IASLC Studie nur Daten von R0 resezierten Patienten, was das statistische Gesamtüberleben zusätzlich verbessert [51].

Bei der Untersuchung des Überlebens anhand des Masaoka-Koga Stadiums ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Erst nach Zusammenfassung in Anfangsstadien (Masaoka-Koga Stadium I, IIa und IIb), lokale Infiltration (Stadium III) sowie metastasierte Stadien (IVa und IVb), werden p-Werte unter 0,05 erreicht. Dies weist wieder darauf hin, dass die Zusammenfassung der Masaoka-Koga Stadien I, IIa und IIb in der UICC Klassifikation (T1) gerechtfertigt ist.

Das 5-Jahres-Überleben war in den Anfangsstadien mit 90,9% am besten, während die weiter fortgeschrittenen Stadien deutlich schlechtere Werte aufwiesen. Auch die Cox-Regressions-Überlebensanalyse ergab ein deutlich erhöhtes Hazard Ratio für die Stadien III, IVa und IVb im Vergleich zu den Anfangsstadien. Die kontinuierliche Abnahme des Überlebens belegt, dass das Masaoka-Koga Stadium einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten darstellt [55].

In unserer Beobachtungsgruppe ist jedoch das Überleben der Patienten im Stadium III nach Masaoka-Koga schlechter als in den Stadien IVa und IVb (5-Jahres-Überleben 49% vs. 79% vs. 80%). Auch bei Anwendung der TNM Kriterien liegt das 5-Jahres-Überleben im Stadium III signifikant niedriger als im Stadium IVa oder IVb (0% vs. 71% vs. 80%). In der Datenbank der ITMIG hingegen sinkt das Überleben gleichförmig mit zunehmendem Stadium. Der Hauptunterschied liegt darin, dass in unserer Beobachtungsgruppe das Überleben in den metastasierten UICC Stadien IVa und IVb deutlich höher liegt als in der Datenbank der ITMIG [51]. Grund für diese Ergebnisse ist vermutlich die bei uns stringent angewendete multimodale Therapie im Masaoka-Koga Stadium IV. Die meisten der Patienten mit pleuraler Aussaat oder Fernmetastasen werden in unserem Zentrum zusätzlich zur chirurgischen Resektion einer Induktionstherapie in Kombination mit einer HITHOC zugeführt. Dieses multimodale Therapiekonzept beruht auf relativ neuen Erkenntnissen und war möglicherweise zum Zeitpunkt der Datensammlung der ITMIG noch nicht

flächendeckend verbreitet [56,64,65]. Die positiven Überlebenszahlen der fortgeschrittenen Tumorstadien unserer Beobachtungsgruppe unterstützen die Annahme, dass multimodale Therapiekonzepte vor allem bei metastasierten Tumoren des Thymus die beste Therapiewahl darstellen [66,67,68].

Auch in Bezug auf das rezidivfreie Überleben der Patienten wurden statistische Untersuchungen durchgeführt. Hier ergibt sich sowohl für die Masaoka-Koga als auch für die UICC Stadien IVa und IVb ein höheres rezidivfreies 5-Jahres-Überleben, als für das Stadium III. Diese Ergebnisse entsprechen den Werten des Gesamtüberlebens in unserer Beobachtungsgruppe.

Sowohl bei Betrachtung des Gesamt- als auch des rezidivfreien Überlebens haben Patienten in den lokal infiltrativen Stadien (Masaoka-Koga und UICC III) die schlechteste Prognose. Grundsätzlich kommen aus unserer Sicht hierfür zwei Faktoren in Frage: Einerseits können lokal invasive Tumore (T3, T4) im Mediastinum schneller lebensgefährliche Infiltrationen verursachen als pleurale Absiedlungen (M1a). Andererseits führen die oben genannten chirurgischen und adjuvanten Therapiemöglichkeiten vor allem bei pleuraler Dissemination zu einem besseren Überleben. Hier ist in vielen Fällen auch eine mehrmalige thorakale oder pleurale Tumoresektion technisch möglich.

Manche Autoren vertreten die Meinung, das rezidivfreie Überleben sei bei Thymomen ein besserer prognostischer Faktor und würde besser mit den klinischen Stadien korrelieren als das Gesamtüberleben [47,69]. Die Ergebnisse unserer Beobachtungsgruppe widersprechen allerdings dieser These. Es braucht noch weitere, größer angelegte und bestenfalls prospektive Studien, um Therapieregime zu optimieren, um geeignete prognostische Faktoren zu finden und um das Outcome (Überleben und Rezidive) bei malignen Tumoren des Thymus verlässlich vorhersagen zu können.

Die Daten von Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa wurden in unserer Studie zusätzlich ausgewertet. Dieses bereits lokal metastasierte Stadium stellt Ärzte vor viele therapeutische und prognostische Herausforderungen, die durch konsequente Forschung und Dokumentation besser gehandhabt werden können. Bei der Verteilung der histologischen Subtypen ist eine Häufung der Subtypen B3 und C auffällig. Dieses Ergebnis wurde auch in anderen Studien bereits beobachtet [24]. Zusätzlich wird bestätigt, dass die histologische Klassifikation zwar einen

prognostischen Faktor darstellt, allerdings auch eng mit dem klinischen Staging zusammenhängt und somit nur bedingt unabhängig betrachtet werden kann [24]. Unsere statistische Auswertung beschränkte sich auf das Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung einer HITHOC sowie vom initialen Tumorstadium. Das 5-Jahres-Überleben ist bei Patienten, die einer HITHOC Therapie zugeführt worden waren, geringfügig höher (79,3% versus 77,8%) als bei Patienten, die keine HITHOC erhalten hatten. Dies bestätigt die Aussage einiger Autoren, die eine HITHOC Therapie bei pleuralen Absiedlungen eines Thymoms unbedingt empfehlen, da sie eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielt [56,58,59,70].

Ein weiterer wichtiger Faktor ist das initiale Tumorstadium. Bei 50% der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa wurde bereits vor der Erstvorstellung in unserem Zentrum eine maligne Raumforderung des Thymus diagnostiziert, die bereits behandelt worden war. Diese Patienten werden als initiale Rezidive in unserer Studie registriert, während die anderen 50% bei der Erstdiagnose in unserem Zentrum dem Masaoka-Koga Stadium IVa zugeordnet werden (Primärtumore). Die statistische Auswertung ergibt ein geringfügig höheres 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Primärtumor im Vergleich zu den initialen Rezidiven. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls ein schlechteres Überleben bei initialen Rezidiven feststellen [57].

5.4 Vor- und Nachteile der UICC Klassifikation

Mittlerweile wird die TNM Klassifikation der UICC weltweit für fast alle Tumore verwendet. Sie bietet eine einheitliche Grundlage zur Charakterisierung der Tumore und zur Verständigung unter verschiedenen Zentren. Ein Komitee von Experten der ITMIG und IALSC machte nach extensiver Recherche und retrospektiver Datenauswertung einen Vorschlag für eine TNM Klassifikation für epitheliale Tumore des Thymus [47]. Die neue UICC Klassifikation bietet viele Vorteile gegenüber der bewährten Masaoka-Koga Klassifikation. Am detailliertesten wird die T-Komponente beschrieben. Sie basiert auf dem Ausmaß an mikroskopischer Infiltration (zum Beispiel T1: mikroskopisch bestätigte Infiltration der Pleura mediastinalis), statt sich, wie die Masaoka-Koga Klassifikation, an den makroskopischen intraoperativen Befunden zu orientieren. Durch die pathologische Bestätigung erfolgt eine eindeutige Definition der Infiltration, die nicht abhängig von peri-operativen Gegebenheiten ist.

Das lokal infiltrative Stadium III wird im Hinblick auf die Resektabilität der befallenen Strukturen nochmals unterteilt. Das Stadium IIIa entspricht einem T3-Status und bezeichnet eine relativ gut resezierbare Tumordinfiltration in angrenzende Organe. Das Stadium IIIb entspricht einem T4-Status mit dem Befall schwieriger zu resezierender Organe wie zum Beispiel der Aorta, des Myokard oder der Trachea. Im Stadium IIIb ist ein postoperativer R0-Status kaum zu erreichen [51]. Beide Patienten unserer Beobachtungsgruppe, die sich im UICC Stadium IIIb befanden, wiesen großflächige Infiltrationen der großen herznahen Gefäße auf, die nur bei einem Patienten komplett resezierbar waren. Eine radikale Operation ist daher bei Patienten im UICC Stadium IIIb schwierig und somit nicht routinemäßig zu empfehlen, da der mögliche Operationserfolg die potentiellen perioperativen Risiken nicht aufwiegt. Die T-Komponente der UICC Klassifikation definiert also Tumordinfiltrationen genauer als die Masaoka-Koga Klassifikation und gibt Hinweise auf die weiteren operativen oder therapeutischen Optionen.

Auch die Formulierung der N-Komponente ist ein Zugewinn an therapeutischen Möglichkeiten. Die Unterscheidung in eine vordere (N1) und tiefe (N2) mediastinale Lymphknotenregion spiegelt auch chirurgische Aspekte wider. Lymphknoten des N1 Levels lassen sich bei einer erweiterten Thymektomie relativ leicht entfernen, während eine Entfernung von N2-Lymphknoten einen ausgedehnteren Eingriff erfordert [52]. Bisher gab es keine klaren Richtlinien, wie befallene Lymphknoten therapeutisch und prognostisch zu behandeln sind. Die Definition von klaren anatomischen Grenzen für infiltrierte Lymphknoten in der UICC Klassifikation bietet die Möglichkeit, in Zukunft standardisierte, systematische Lymphknotendissektionen durchzuführen [53]. Um das prognostische Potenzial von Ausmaß und Lokalisation befallener Lymphknoten richtig einordnen zu können, müssen allerdings noch mehr Studien durchgeführt werden. Die Definitionen der ITMIG bilden dafür eine vielversprechende Grundlage.

Obwohl die Metastasierung bei Tumoren des Thymus insgesamt selten ist, stellt die M-Komponente einen wichtigen Faktor der Klassifikation dar. Die Unterscheidung in pleurale oder perikardiale (M1a) sowie Fernmetastasen (M1b) wurde aufgrund des vermuteten unterschiedlichen Disseminationsmechanismus gestellt. M1a kommt durch eine lokale Dissemination durch den Pleuraspalt oder ins Perikard zustande, während weiter entfernte Metastasen vermutlich durch hämatogene Streuung

entstehen [52]. Die Datenbank der ITMIG zeigte auch unterschiedliche Ergebnisse im Outcome der Untergruppen, welche die Aufteilung rechtfertigen [52,71].

Neben den genannten Vorteilen, die sich auf die Kriterien zur Einteilung der Tumore beziehen, gibt es noch viele weitere positive Aspekte der neuen UICC Klassifikation. Sie schießt auch Thymuskarzinome und –karzinoide mit ein und ist somit auf alle malignen Tumore des Thymus anwendbar [47]. Vor allem bei dieser seltenen Gruppe von Erkrankungen ist eine einheitliche Klassifikation unerlässlich. Der größte Nutzen und die größte Chance des UICC Systems ist die Etablierung einer einheitlichen Nomenklatur. Über diese Nomenklatur können sich alle Zentren eindeutig verständigen und besser zusammenarbeiten [71]. Davon ausgehend lassen sich prospektive Studien mit großen Fallzahlen aufbauen, die weitere Erkenntnisse bezüglich der Therapiemöglichkeiten und Prognose von malignen Tumoren des Thymus liefern können.

Vor allem im Hinblick auf die N- und M-Komponente weist die Datenbank der ITMIG einige Schwächen auf. Die Anzahl der Tumore in fortgeschrittenen Stadien, in denen diese Faktoren auftreten, war in der Datenbank äußerst gering [52]. Dies führt dazu, dass alle diesbezüglichen statistischen Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen. Vor allem Thymome wachsen hauptsächlich lokal infiltrativ und bilden nur selten und spät nach der Erstdiagnose Fernmetastasen. Diese Tatsache macht die N- und M-Komponente bei vielen Thymomen überflüssig. Manche Kritiker argumentieren, dass das TNM-System nur auf einen Teil der malignen Tumore des Thymus in seiner vollen Aussagekraft angewendet werden kann und somit nicht funktionell sei [16]. Außerdem basiert die UICC Klassifikation komplett auf retrospektiv erhobenen Daten. Dies führt immer zu Lücken in der Datenerhebung und Diskrepanzen zwischen verschiedenen Zentren [47].

Die pathologische Bestätigung einer jeden Infiltration des Tumors ist zwar theoretisch anzustreben, praktisch allerdings schwierig zu erreichen. Vor allem über die Infiltration der Pleura sowie der großen Gefäße ist oft keine eindeutige Aussage des Pathologen möglich [51]. Auch die Erhebung des korrekten N-Status ist problematisch, da bisher nur selten eine komplette systematische Lymphknotendissektion vorgenommen wird [53]. Es werden mit der Zeit noch weitere Probleme, Ungenauigkeiten und Unklarheiten der neuen Klassifikation ans Licht kommen, denen nachgegangen werden muss. Nur eine beständige Kommunikation

zwischen den Zentren und eine kontinuierliche Evaluation des Systems garantieren einen dauerhaften Erfolg.

5.5 Limitationen und Stärken unserer Studie

Neben diesen allgemeinen Kritikpunkten an der neuen UICC Klassifikation gibt es auch speziell für unsere Studie gewisse Limitationen und Einschränkungen. Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben, was dazu führt, dass Lücken und Ungenauigkeiten im Datensatz auftreten können. Alle Daten wurden vor der Analyse von einem zweiten Kollegen kontrolliert, um mögliche Fehler in der Erfassung oder Dokumentation zu reduzieren. Es wurden nur Patienten eines Spezial-Zentrums eingeschlossen, sodass die demographischen Daten möglicherweise nicht repräsentativ für die Allgemeinheit verwendet werden können. Außerdem war unsere Fallzahl (n=76) häufig zu gering, um statistisch verlässliche Ergebnisse zu erzielen. Trotz der geringen Fallzahl bietet unsere Beobachtungsgruppe einen Durchschnitt durch das Kollektiv von Patienten mit einem Tumor des Thymus. Vor allem der große Anteil an weiter fortgeschrittenen Tumorstadien ist ein Vorteil unserer Studie, da diese Stadien in vielen anderen Studien unter-repräsentiert sind. Außerdem konnten wir alle Patienten in die Nachsorgeuntersuchungen einschließen, sodass die Überlebens- und Rezidivstatistiken repräsentativ sind. Bisher gibt es kaum Literatur, die sich mit der Klassifikation von malignen Tumoren des Thymus befasst [38,63,72]. Vor allem bei einer seltenen Gruppe von Erkrankungen wie dieser ist es wichtig, möglichst viele Daten zu sammeln und zu veröffentlichen, um anderen Untersuchern die Möglichkeit zum Vergleich zu geben.

5.6 Ausblick

Trotz aller Limitationen zeigt unsere Studie mehrere interessante Zusammenhänge auf, die Grund zur Nachforschung geben und in größer angelegten Projekten weiter verfolgt werden sollten. Probleme, die sich bei der Nutzung des UICC Systems ergeben werden, müssen thematisiert und nach besten Möglichkeiten behoben werden. Deshalb ist das wichtigste Ziel der ITMIG, die dieses neue System auf den Weg gebracht hat, diesen eingeschlagenen Weg konsequent weiter zu gehen. Es wird bereits eine prospektive Datenbank erstellt, um genauere und umfangreichere

Datensätze zu erlangen, mit denen eine kontinuierliche Optimierung des Staging Systems möglich ist.

6 Zusammenfassung

Das neu vorgeschlagene UICC-System der ITMIG/IASLC zur klinischen Einteilung von malignen epithelialen Tumoren des Thymus bietet viele Möglichkeiten. Durch eine einheitliche Nomenklatur vereinfacht es die Kommunikation zwischen verschiedenen Zentren und verhindert Missverständnisse, Fehlinterpretation und Falschdokumentationen von Tumoren des Thymus. Vor allem im Hinblick auf die geringe Inzidenz der Erkrankung ist es wichtig, eine einheitliche Grundlage zur Beschreibung und Einteilung zur Verfügung zu stellen. Obwohl die vorgeschlagene Klassifikation nur auf retrospektiven Daten beruht, bietet sie durch die große Anzahl an Datensätzen eine valide statistische Grundlage für ein neues einheitliches System.

Unsere Studie vergleicht die Stadienverteilung und die Überlebens- sowie Rezidivstatistik der Masaoka-Koga Klassifikation mit der neuen UICC Klassifikation. Trotz unserer kleinen Stichgruppe (76 Patienten) können wegweisende Trends verdeutlicht werden.

Die Zusammenfassung der Masaoka-Koga Stadien I, IIa und IIb zum UICC Stadium I scheint aufgrund der Überlebens-, Rezidiv- sowie Resektabilitätsstatistik gerechtfertigt. Das neue UICC Stadium III teilt die lokale Infiltration nach ihrer Resektabilität in zwei Untergruppen ein. Auch diese Maßnahme scheint vorteilhaft, da das Masaoka-Koga Stadium III eine zu große Anzahl an Strukturen enthält, um differenzierte Prognosen bezüglich der Resektabilität und Therapiewahl treffen zu können.

Die UICC Klassifikation räumt der Infiltration von mediastinalen Lymphknoten eine größere Wichtigkeit ein, als die Masaoka-Koga Klassifikation. Die Definition von anatomischen Lymphknotenregionen bildet die Grundlage für systematische Lymphknotendissektionen. Leider ist dieses operative Vorgehen noch nicht flächendeckend verbreitet, sodass erst weitere prospektive Studien die prognostische Bedeutung dieser Maßnahme klären werden. Auch in unserer Stichprobe gibt es nur wenige Patienten mit gesichertem, positivem Lymphknotenstatus.

Insgesamt zeigt unsere Studie sowohl in der Masaoka-Koga als auch in der UICC Klassifikation mit zunehmendem klinischen Stadium eine Abnahme des gesamten sowie rezidivfreien Überlebens. Allerdings weisen die Werte der UICC Klassifikation

mehr Regelmäßigkeit auf als die der Masaoka-Koga Klassifikation. Auffällig ist in beiden Klassifikationen, dass unsere Patienten im Stadium III ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben aufweisen, als Patienten im Stadium IVa oder IVb (Masaoka-Koga: 49% vs. 79% vs. 80%, UICC: 0% vs. 71% vs. 80%). Auch die Analyse der Rezidivfreiheit erbringt entsprechende Werte für die Stadien III und IV in beiden Klassifikationen.

Neben der Verteilung der klinischen Stadien werden in unserer Studie auch perioperative Daten der Patienten ausgewertet. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine HITHOC Therapie in pleural metastasierten Tumorstadien ein besseres Überleben sowie eine längere Rezidivfreiheit zur Folge hat. Außerdem ist eine vollständige Resektion ein wichtiger Faktor für das Überleben und die Rezidivfreiheit der Patienten.

Unsere Studie bestätigt somit, dass die neue UICC Klassifikation Vorteile für die Behandlung von malignen epithelialen Tumoren des Thymus bringen kann. Die Daten sind nur retrospektiv erhoben, was zu Limitationen führt. Deshalb ist es wichtig, weiter prospektive Daten zu sammeln und auszuwerten. Die ITMIG hat bereits eine entsprechende Datenbank ins Leben gerufen. Nur wenn beständig weitere Daten gesammelt, ausgewertet und evaluiert werden, kann eine dauerhafte und valide Verbesserung der Behandlung dieser Gruppe von Erkrankungen stattfinden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A: konventionelles Typ A Thymom, B und C: atypisches Typ A Thymom mit Nekrosen [31]	12
Abbildung 2: A: Typ AB Thymom, B: Mischform zwischen Typ A und Typ AB, C: Typ AB Thymom [31].....	12
Abbildung 3: Typ B1, B2 und B3 Thymom [31]	13
Abbildung 4: Schichtenmodell der Invasion nach Masaoka [20,32]	19
Abbildung 5: Masaoka-Koga Stadium I und IIa [39]	21
Abbildung 6: Masaoka-Koga Stadium IIb [39]	21
Abbildung 7: Masaoka-Koga Stadium III [39]	22
Abbildung 8: Masaoka-Koga Stadium IVa und IVb [39]	23
Abbildung 9: Überblick über den Datensatz der ITMIG. Nach Art der Therapie. Operative Therapie in 99% der Fälle durchgeführt. Chemo, Chemotherapie; RT, Radiotherapie. [51]	26
Abbildung 10: UICC Stage I = T1-Level, UICC Stage II = T2-Level [47]	30
Abbildung 11: UICC Stage IIIa = T3-Level, UICC Stage IIIb = T4-Level [47]	31
Abbildung 12: Vordere LK-Region blau, tiefe LK-Region violett. Axiale Ansicht auf Höhe von: A obere Thoraxapertur, B paraaortales Level, C aortopulmonales Fenster, D Carina. AA Aorta ascendens; Az Vena azygos; CCA Arteria carotis communis; B Bronchus; Clav Clavicula; DA Aorta descendens; E Ösophagus; IJV, vena jugularis interna; LB linker Hauptbronchus; LPA, linke Arteria pulmonalis; LSPV linke Vena pulmonalis superioris; PT Truncus pulmonalis; RB rechter Hauptbronchus; RPA rechte Arteria pulmonalis; SVC Vena cava superior; Tr Trachea. [52]	33
Abbildung 13: UICC Stage IVa entspricht jedes T-N1-M0 oder jedes T-N0,1-M1a. UICC Stage IVb entspricht jedes T-N2-M0,M1a oder jedes T-jedes N-M1b [47]35	
Abbildung 14: Verteilung der histologischen Subtypen in unserer Beobachtungsgruppe	45
Abbildung 15: Verteilung der klinischen Masaoka-Koga Stadien bezüglich des histologischen Subtyps in unserer Beobachtungsgruppe	45
Abbildung 16: Anteil der verschiedenen UICC Stadien in den einzelnen histologischen Subtypen	45

Abbildung 17: Verteilung der klinischen Masaoka-Koga Stadien in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum	46
Abbildung 18: Verteilung der klinischen Stadien nach der UICC Klassifikation in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum ...	46
Abbildung 19: Veränderungen in der Verteilung der klinischen Stadien in unserer Beobachtungsgruppe bei Anwendung der Masaoka-Koga sowie der neuen TNM Kriterien	48
Abbildung 20: Verteilung der Masaoka-Koga Stadien im Vergleich zwischen den Arbeiten von Masaoka 1981, Okumura et al 2001, Kondo et al 2003 und unserer Beobachtungsgruppe [32,61,62]	49
Abbildung 21: Vergleich der Verteilung der neuen UICC Stadien in der Datenbank der ITMIG und unserer Beobachtungsgruppe [47,63]	49
Abbildung 22: Kumulatives Überleben für alle Patienten	53
Abbildung 23: Überleben nach Masaoka-Koga Stadien	54
Abbildung 24: Überleben nach Masaoka-Koga in 3 Gruppen	55
Abbildung 25: Überleben nach UICC Stadien	57
Abbildung 26: Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO	58
Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben aller R0 Patienten	59
Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadium	60
Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadien in drei Gruppen	61
Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium	62
Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadien in drei Gruppen	63
Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Subtyp	64
Abbildung 33: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach HITHOC Therapie	65
Abbildung 34: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga-Stadium IVa nach Primärtumor oder initialem Rezidiv	66

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Masaoka Klassifikation von 1981 [32]	18
Tabelle 2: Masaoka-Koga Klassifikation von 1994 [35]	19
Tabelle 3: Organisationen, die zu dem Projekt beitragen [49]	26
Tabelle 4: Kriterien für die T-Komponente der UICC Klassifikation [51]	32

Tabelle 5: Kriterien für die N- und M-Komponente der UICC Klassifikation [52]	35
Tabelle 6: Einteilung in Stage Groups nach den Kriterien der UICC Klassifikation [47]	36
Tabelle 7: Vergleich der Kriterien zur klinischen Klassifikation nach Masaoka-Koga und TNM.....	37
Tabelle 8: Übersicht über die verschiedenen Klassifikationen	37
Tabelle 9: Patientendaten (76 Patienten)	42
Tabelle 10: Verteilung der TNM-Kriterien in unserer Beobachtungsgruppe bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum	46
Tabelle 11: Vergleich der Verteilung der klinischen Stadien nach Masaoka-Koga und TNM in unserer Beobachtungsgruppe	48
Tabelle 12: Operative Verfahren bezogen auf 76 Patienten bei Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum	50
Tabelle 13: Postoperative Komplikationen von 76 Patienten bei Erstvorstellung im Untersuchungszeitraum (n;(%))	52
Tabelle 14: Kumulatives Überleben für alle Patienten.....	53
Tabelle 15: Überleben nach Masaoka-Koga-Stadium in %	54
Tabelle 16: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach Masaoka-Koga Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)	54
Tabelle 17: Überleben nach zusammengefassten Masaoka-Koga Stadien in %.....	55
Tabelle 18: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach zusammengefassten Masaoka-Koga Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)	56
Tabelle 19: Überleben nach UICC Stadien in %	56
Tabelle 20: Hazard Ratio für das Eintreten des Todes nach UICC Stadien (HR= Hazard Ratio, CI = Confidence intervall)	57
Tabelle 21: Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO	58
Tabelle 22: Rezidivfreies Überleben in %.....	58
Tabelle 23: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadium in %	59
Tabelle 24: Rezidivfreies Überleben nach Masaoka-Koga Stadien in drei Gruppen.	60
Tabelle 25: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadium.....	61
Tabelle 26: Rezidivfreies Überleben nach UICC Stadien in drei Gruppen	62
Tabelle 27: Rezidivfreies Überleben nach histologischem Subtyp gemäß WHO	63
Tabelle 28: Verteilung der histologischen Subtypen bei Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa	65

Tabelle 29: Postoperativer Resektionsstatus bei Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa	65
Tabelle 30: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach HITHOC in %	66
Tabelle 31: Überleben der Patienten im Masaoka-Koga Stadium IVa nach Primärtumor oder pleuralem Rezidiv in %	66
Tabelle 32: Daten der Rezidiv-Operationen im Beobachtungszeitraum.....	67

8 Literaturverzeichnis

1. Anastasiadis K, Ratnatunga C. The Thymus Gland: Diagnosis and Surgical Management. 1 edition. Springer Berlin Heidelberg; 2007. 112 p.
2. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Funktionelle Embryologie: Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. 3., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006. 192 p.
3. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. AGE. 2014 Feb;36(1):313–51.
4. Saggese D, Ceroni Compadretti G, Cartaroni C. Cervical ectopic thymus: a case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002 Oct;66(1):77–80.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe. 1., Aufl. Stuttgart;New York: Thieme; 2005. 371 p.
6. Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S137–42.
7. Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie. 2nd ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2005. 688 p.
8. Palmer DB. The Effect of Age on Thymic Function. Front Immunol. 2013;4.
9. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MRM, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. Trends Immunol. 2009 Jul;30(7):366–73.
10. Calder AE, Hince MN, Dudakov JA, Chidgey AP, Boyd RL. Thymic Involution: Where Endocrinology Meets Immunology. Neuroimmunomodulation. 2011;18(5):281–9.
11. Ciofani M, Zúñiga-Pflücker JC. The Thymus as an Inductive Site for T Lymphopoiesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2007 Nov;23(1):463–93.
12. Xu X, Zhang S, Li P, Lu J, Xuan Q, Ge Q. Maturation and Emigration of Single-Positive Thymocytes. Clin Dev Immunol. 2013;2013:1–11.
13. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). Nat Rev Immunol. 2014 May 16;14(6):377–91.

14. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome): Medicine (Baltimore). 2011 Jan;90(1):1–18.
15. Nakamura S, Tateyama H, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, et al. Multilocular Thymic Cyst Associated With Thymoma: A Clinicopathologic Study of 20 Cases With an Emphasis on the Pathogenesis of Cyst Formation. *Am J Surg Pathol*. 2012 Dec;36(12):1857–64.
16. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):13–25.
17. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JKC, Chen G, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol*. 2014 May;9(5):596–611.
18. Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(11):2186–91.
19. Stremmel C, Dango S, Thiemann U, Kayser G, Passlick B. Thymome - Inzidenz, Klassifikation und Therapie. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2007 Oct;132(40):2090–5.
20. Masaoka A. Staging System of Thymoma: *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5:S304–12.
21. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E, et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jan 1;149(1):103–9.e2.
22. Rosai J, Sobin LH. Histological Typing of Tumours of the Thymus [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999 [cited 2016 May 25]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-60157-6>
23. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2004 May;77(5):1860–9.
24. Detterbeck FC. Clinical Value of the WHO Classification System of Thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun;81(6):2328–34.
25. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961 Oct;42:424–44.
26. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages,

histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer*. 1985 Mar 1;55(5):1074–86.

27. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, Schumacher U, Kirchner T. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;408(2-3):143–61.

28. Travis WD, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International Academy of Pathology, editors. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: Oxford: IARC Press, Oxford University Press (distributor); 2004. 344 p. (World Health Organization classification of tumours).

29. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas CR. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Jul;59(3):654–64.

30. Suster S, Moran CA. Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Jun;22(3):381–92.

31. Marx A, Chan JKC, Coindre J-M, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol*. 2015 Oct;10(10):1383–95.

32. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981 Dec 1;48(11):2485–92.

33. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg*. 1978 Feb;25(2):91–8.

34. Wilkins EW, Castleman B. Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg*. 1979 Sep;28(3):252–6.

35. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*. 1994;44(5):359–67.

36. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic Disorders in Thymoma Patients: *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9:S143–7.

37. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Jul;6(7 Suppl 3):S1739–42.

38. Grosch H, Hoffmann H, Weis C-A, Thomas M. Thymustumoren: Eine klinische Betrachtung. *Pathol*. 2016 Feb;37(1):91–106.

39. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-

Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6:S1710–6.

40. Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF, et al. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jun;132(6):926–30.

41. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the Reporting of Surgically Resected Thymic Epithelial Tumors. *Am J Clin Pathol*. 2009 Jul 1;132(1):10–5.

42. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, Yoon HE, Minami M, Takeda SI, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Mar;117(3):605–13.

43. Tateyama H, Takahashi E, Saito Y, Fukai I, Fujii Y, Niwa H, et al. Histopathologic changes of thymoma preoperatively treated with corticosteroids. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2001 Mar;438(3):238–47.

44. Gamondès JP, Balawi A, Greenland T, Adleine P, Mornex JF, Zhang J, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1991;5(3):124–31.

45. Union Internationale Contre le Cancer. TNM History, Evolution and Milestones [Internet]. 2016. Available from: http://www.uicc.org/sites/main/files/private/History_Evolution_Milestones_0.pdf

46. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, editors. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 309 p.

47. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S65–72.

48. Detterbeck FC, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Giaccone G, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG thymic malignancies staging project: development of a stage classification for thymic malignancies. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Dec;8(12):1467–73.

49. Marom EM, Detterbeck FC. Overview: *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9:S63–4.

50. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.
51. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S73–80.
52. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S81–7.
53. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, et al. The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9:S88–96.
54. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy: *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6:S1730–8.
55. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A Review of Prognostic Factors in Thymic Malignancies: *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6:S1698–704.
56. Hofmann H-S, Wiebe K. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion. *Chir*. 2010 Jun;81(6):557–62.
57. Yellin A, Simansky DA, Ben-Avi R, Perelman M, Zeitlin N, Refaely Y, et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread: A single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):83–9.
58. Refaely Y, Simansky DA, Paley M, Gottfried M, Yellin A. Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg*. 2001 Aug;72(2):366–70.
59. Ried M, Neu R, Schalke B, Sziklavari Z, Hofmann H-S. Radikale Pleurektomie und hypertherme intrathorakale Chemotherapie zur Behandlung pleural metastasierter Thymome. *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax-*

Gefäßchirurgie. 2013 Oct 22;138(S 01):S52–7.

60. Weis C-A, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The Impact of Thymoma Histotype on Prognosis in a Worldwide Database: J Thorac Oncol. 2015 Feb;10(2):367–72.

61. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. Am J Surg Pathol. 2001 Jan;25(1):103–10.

62. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg. 2003 Sep;76(3):878–84; discussion 884–5.

63. Fukui T, Fukumoto K, Okasaka T, Kawaguchi K, Nakamura S, Hakiri S, et al. Clinical evaluation of a new tumour-node-metastasis staging system for thymic malignancies proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and the International Thymic Malignancy Interest Group. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2015 Nov 7;

64. Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Apr 1;43(4):801–7.

65. Gubens MA. Treatment Updates in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2012 Dec;13(4):527–34.

66. Ried M, Potzger T, Sziklavi Z, Diez C, Neu R, Schalke B, et al. Extended Surgical Resections of Advanced Thymoma Masaoka Stages III and IVa Facilitate Outcome. Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jun 17;62(02):161–8.

67. Moser B, Scharitzer M, Hacker S, Ankersmit J, Matilla J, Lang G, et al. Thymomas and Thymic Carcinomas: Prognostic Factors and Multimodal Management. Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Dec 6;62(02):153–60.

68. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:332–50.

69. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ. Standard Outcome Measures for Thymic Malignancies: J Thorac Oncol. 2011 Jul;6:S1691–7.

70. Ambrogio MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, et al.

Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2015 Feb 9 [cited 2015 Jun 2]; Available from: <http://ejcts.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ejcts/ezv039>

71. Huang J. A new staging system for thymoma—will it improve outcomes? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):20–2.

72. Members of the Chinese Alliance for Research in Thymomas, Liang G, Gu Z, Li Y, Fu J, Shen Y, et al. Comparison of the Masaoka-Koga staging and the International Association for the Study of Lung Cancer/the International Thymic Malignancies Interest Group proposal for the TNM staging systems based on the Chinese Alliance for Research in Thymomas retrospective database. *J Thorac Dis*. 2016 Apr;8(4):727–37.

9 Publikation

Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival

New TNM-staging for thymic malignancies

World Journal of Surgical Oncology 2017 Dec 2;15(1):214

Michael Ried^{1*}, MD, Maria-Magdalena Eicher¹, Reiner Neu¹, MD, Zsolt Sziklavari², MD, Hans-Stefan Hofmann^{1, 2}, MD

¹*Department of Thoracic Surgery, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany*

²*Department of Thoracic Surgery, Hospital Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Germany*

10 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vor allem meine Familie, meine Freunde und die Mitarbeiter des Universitätsklinikums Regensburg, sowie des Bezirksklinikums Regensburg haben mich immer unterstützt.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Hofmann, für die Bereitstellung eines geeigneten Themas, die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren, und zahlreiche wissenschaftliche Ratschläge.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Ried, der jederzeit ein offenes Ohr für meine Probleme hatte, alle Fragen geduldig beantwortete und mir stets mit Rat zur Seite stand.

11 Curriculum vitae

Maria-Magdalena Eicher, geboren am 21.02.1992 in Wörth a.d.Donau

Akademische Laufbahn

- 05/2011 Allgemeine Hochschulreife am Johannes-Turmair-Gymnasium
Straubing: Note 1,2
- 10/2011 – 07/2018 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
- 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note befriedigend
 - 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note befriedigend
 - 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: Note gut
- 02/2015- 06/2017 Dissertation: „Vergleich der Masaoka-Koga-Klassifikation mit der
neuen TNM-Klassifikation bei chirurgisch behandelten
Thymomen und Thymuskarzinomen“
bei Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann, Klinik für Thoraxchirurgie der
Universität Regensburg
- 12/2017 Publikation eines Papers:
Ried M, Eicher M, Neu R, Sziklavari Z, Hofmann HS. Evaluation
of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact
on indication and survival. World Journal of Surgical Oncology.
2017 Dec 2; 15(1):214

Berufs- und klinische Erfahrung

- 07/2012 – 08/2014 Nebenjob OP-Assistenz in der Kreisklinik Wörth an der Donau
- 09/2014 – 06/2016 Nebenjob Nachtaufsicht und OP-Assistenz Praxis Medartes
(Orthopädie, plastische Chirurgie) in Neutraubling
- Praktisches Jahr Tertian Chirurgie: Krankenhaus Bozen, Italien
Tertian Innere Medizin: Spital Interlaken, Schweiz
Tertian Urologie: Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
- 11.06.2018 Erteilung der Approbation zur Ausübung des ärztlichen Berufs
- Seit 09/2018 Assistenzärztin in der Abteilung Urologie und Kinderurologie am
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

12 Selbständigkeitserklärung

Ich, Maria-Magdalena Eicher, geboren am 21.02.1992 in Wörth an der Donau, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer, als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg,

Maria-Magdalena Eicher